

Aus der Medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie
Bereich Neuroendokrinologie und Stoffwechsel
Direktor: Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann
Medizinische Fakultät Charité der
Humboldt-Universität zu Berlin

Akromegalie: Eine Analyse der therapeutischen Optionen und Erfolge

Der Medizinischen Fakultät
Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin
als Habilitationsschrift
zur Erlangung der venia legendi
vorgelegt

von
Dr. med. Ursula Plöckinger

Berlin 2000

Gutachter: Prof. Dr. Fehm
Prof. Dr. Fahlbusch

1-Einleitung	4
1.1 Epidemiologie	4
1.2 Klinisches Bild und Therapiegründe	4
1.3 Therapieziele und Therapiemöglichkeiten	5
1.4 Fragestellung der Arbeit	6
2-Methodik	7
2.1 Diagnostische und therapeutische Definitionen	7
2.2 Tumor Klassifizierung	7
2.3 Diagnostik	7
2.4 Untersuchungs-Schemata	9
2.5 Statistische Methoden	10
3-Patienten	11
3.1 Epidemiologische Daten	11
3.2 Tumor-Charakteristika	14
3.3 Endokrinologische Charakteristika und Glukosetoleranz	15
4-Kumulative Ergebnisse aller Therapiearten	19
4.1 Einleitung und Fragestellung	19
4.2 Therapiearten	19
4.3 Ergebnisse	20
4.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	31
5-Operative Therapie	33
5.1 Einleitung und Fragestellung	33
5.2 Patienten, Gruppenbildungen	33
5.3 Ergebnisse	34
5.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerung	44
6-Präoperative Octreotide Therapie	45
6.1 Einleitung und Fragestellung	45
6.2 Patienten und Methodik	45
6.3 Ergebnisse	47
6.4 Gastrointestinale Nebenwirkungen	56
6.5 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	56
7-Fallkontroll-Studie: Operation mit und ohne Octreotide Vorbehandlung	58
7.1 Einleitung und Fragestellung	58
7.2 Patienten und Methodik	58
7.3 Ergebnisse	61
7.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	69
8-Langzeit Therapie mit Octreotide	70
8.1 Einleitung und Fragestellung	70
8.2 Patienten und Methodik	70
8.3 Ergebnisse	70
8.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	76

9-Dopamin Agonisten Therapie	77
9.1 Einleitung und Fragestellung	77
9.2 Patienten und Methodik	77
9.3 Ergebnisse	79
9.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerung:	83
10-Strahlentherapie	84
10.1 Einleitung und Fragestellung	84
10.2 Patienten und Methodik	84
10.3 Ergebnisse	86
10.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	88
11-Diskussion	89
11.1 Methodische und epidemiologische Daten	89
11.2 Ergebnisse kumulativer Therapieschritte	91
11.3 Operative Therapie	93
11.4 Medikamentöse Langzeit-Therapie	100
11.5 Strahlentherapie	103
12-Anhang	107
13-Glossar	114
14-Literatur	116
Danksagung	123

1-Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Akromegalie ist Folge eines Wachstumshormon(STH)-sezernierenden Adenoms des Hypophysenvorderlappens (HVL). Sie ist mit einer Inzidenz von 5-6 Erkrankungen / Million / Jahr eine seltene Erkrankung. Die Prävalenz liegt bei 40-70 Patienten pro eine Million Einwohner. STH-sezernierende Adenome machen rund 20% aller Hypophysentumore aus. Bei früher Diagnose ist die Akromegalie gut behandelbar. Unbehandelt - oder zu spät behandelt - führt sie zu hoher Ko-Morbidität und verkürzt das Leben (1-5). Da sich jedoch die Krankheitssymptome schleichend entwickeln und häufig über lange Jahre verkannt werden, liegen zum Zeitpunkt der Diagnose meist relativ große Adenome vor, die eine schlechte Prognose haben (6-9). Infolgedessen stellt die Akromegalie trotz erheblicher Fortschritte in den diagnostischen und therapeutischen Verfahren weiterhin eine Herausforderung an den Arzt - auch den Spezialisten - dar.

Die Erkrankung verteilt sich nahezu gleichmäßig auf beide Geschlechter, vielleicht mit einem geringen Überwiegen der Frauen (2,9). Bei vermutlich sehr frühem Beginn der Erkrankung wird die Diagnose bisher häufig erst im 4.-6. Lebensjahrzehnt gestellt (5,7,8).

In weniger als 1% ist die Akromegalie Folge einer ektopten Sekretion von STH-Releasing Hormon (GHRH, growth hormone-releasing hormone) mit konsekutiver Hyperplasie der somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens (10-18). Ein STH-sezernierendes Adenom der Hypophyse kann auch im Rahmen eines MEN-1 Syndroms (19) oder des McCune-Albright Syndroms (20-21) auftreten. Die unbehandelte oder nicht ausreichend behandelte Akromegalie weist eine 1,9-3,3 fach erhöhte Mortalität auf, bedingt durch kardiovaskuläre (Todesursache in 51,5% der Patienten) und pulmonale Faktoren (12,9%), sowie maligne Neoplasien (15,2%). Patienten mit Akromegalie haben eine erhöhte Inzidenz an Kolonkarzinomen, bei der Frau möglicherweise auch an Mammakarzinomen. Das mittlere Todesalter liegt bei 63 Jahren (2,4,5,22-27).

1.2 Klinisches Bild und Therapiegründe

Die typischen klinischen Symptome der Akromegalie brauchen hier nicht dargestellt zu werden. Komplikationen entstehen bei größeren Hypophysenadenomen durch Schädigung des Hypophysenvorderlappens (HVL) mit sekundärer Unterfunktion peripherer endokriner Drüsen (2,7,28). Die Gonaden sind öfter betroffen, als die Nebennieren und eine Unterfunktion der Schilddrüse ist selten. Bei etwa 30% der Patienten ist das Prolaktin erhöht (29-31), entweder durch eine Kosekretion aus dem Adenom oder als sogenannte „Enthemmungs-Hyperprolaktinämie“ bei Druck des Adenoms auf den Hypophysenstiel und

damit Unterbrechung der hypothalamischen Dopamin-vermittelten Hemmung der physiologischen Prolaktin Sekretion (31). Makroadenome bedrohen das Chiasma nervi optici und - selten - auch die Augenmuskelnerven. Im Stoffwechsel bewirkt STH Exzeß über eine Insulin-Resistenz zunächst Hyperinsulinismus und später, bei 20-50% der Patienten, einen „Erschöpfungs-Diabetes“ (2,4,28). Die Beurteilung des Erfolges einer Behandlungsmethode muß diese Komplikationen einbeziehen.

1.3 Therapieziele und Therapiemöglichkeiten

Das endokrinologische Therapieziel wurde auf einer Konsensus-Konferenz definiert als Heilung durch den Nachweis eines STH Nadirs im oGTT $<1,0 \mu\text{g/L}$ (32). An anderer Stelle wurde eine (nicht weiter Behandlungs-bedürftige) Teilremission definiert durch eine mittlere STH-Konzentration $<2,5 \mu\text{g/L}$ in einem Profil mit mehreren Bestimmungen (das relative Mortalitätsrisiko ist dann nicht mehr signifikant erhöht [6,8,33]). An diesen Kriterien orientierte sich durchweg die hier vorgelegte Analyse.

Therapiemöglichkeiten sind in erster Wahl der Versuch der transssphenoidalen selektiven Adenomektomie (34,35). Die Bestrahlung ist eine nur sekundäre Therapie-Option (36,37). Eine neuere Entwicklung ist die „stereotaktische Radiochirurgie“ mittels eines Linearbeschleunigers oder mit dem sog. „Gamma-Knife“, einer speziell für Tumore im Kopfbereich konzipierten $^{60}\text{Cobalt}$ -Bestrahlungseinheit (37-39).

Eine medikamentöse Therapie ist indiziert bei einer Kontraindikation bzw. Verweigerung der Operation und nach unzureichender Operation oder nach Bestrahlung bis zum Eintritt der vollen Wirkung. Zur Verfügung stehen oral einzunehmende Dopamin Agonisten mit nur beschränkter Wirkung (40-44) und parenteral zu applizierende, seit kurzem auch in Depotform zur Verfügung stehende Somatostatin-Analoga mit deutlich besserer Wirksamkeit. Diese haben aber auch stärkere Nebenwirkungen (besonders im Gastrointestinaltrakt) und hemmen andere sekretorischer Vorgänge, einschließlich der Insulin-Sekretion (45-48). Somatostatin Analoga haben bei etwa 50% der Makroadenome eine Tumor-verkleinernde Wirkung, die eine präoperative Therapie zur Volumenreduktion möglich macht (49-52). Die Ergebnisse dieser verschiedenen Therapiemodalitäten werden anhand der eigenen Erfahrungen diskutiert werden.

Eine neue Entwicklung ist ein STH Antagonist, dessen Wirkung auf einer Blockade des STH Rezeptors beruht. Durch verstärkte Bindung des STH-Moleküls an einen ersten Rezeptor und Blockierung der Bindung an einen zweiten Rezeptor wird die notwendige Rezeptor-Dimerisierung verhindert (53,54). Die hohe Spezifität läßt ein nur kleines

Nebenwirkungsrisiko erwarten. Dieser Antagonist befindet sich jetzt in der klinischen Erprobungsphase (55), konnte aber bei den eigenen Patienten noch keine Anwendung finden.

1.4 Fragestellung der Arbeit

In dieser Schrift werden die eigenen Erfahrungen mit insgesamt 132 Patienten dargestellt, die zu großen teilen (64%) von der Autorin selbst betreut wurden. Den Schwerpunkt bilden 47 Patienten, deren, in den Jahren 1985 bis 1998, systematisch erhobene Daten eine prospektive Auswertung möglich machten. Vor 1985 wurden die Daten weniger systematisch erhoben als danach, ihre Auswertung erfolgte also retrospektiv. Zunächst wird das Ergebnis der konsekutiv angewendeten therapeutischen Maßnahmen aller Patienten zusammengefaßt. Es wird deutlich werden, daß selbst unter Ausschöpfung aller möglichen Optionen ein nur unbefriedigendes Ergebnis erreicht werden konnte. In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse und die Probleme der einzelnen therapeutischen Verfahren im Detail vorgestellt und besprochen. Operationen wurden in verschiedenen Kliniken mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad in der Hypophysenchirurgie durchgeführt und dies gibt Gelegenheit, die Bedeutung der Operation in einem spezialisierten Zentrum zu prüfen. Die medikamentöse Therapie mit dem Somatostatin Analogon Octreotide nimmt einen besonderen Platz ein mit dem Versuch einer präoperativen Tumorverkleinerung und STH-Senkung, aber auch zur Langzeittherapie bei unzureichendem Operationserfolg. Die Arbeit strebt an, anhand der Erfahrungen der Autorin mit dem Krankheitsbild der Akromegalie und unter Berücksichtigung von ihr durchgeführter Studien den gegenwärtigen Stand der therapeutischen Möglichkeiten zu analysieren und mögliche Verbesserungen aufzuzeigen.

2-Methodik

2.1 Diagnostische und therapeutische Definitionen

Autonome STH-Sekretion: STH in der oralen Glukosebelastung (oGTT, 100g Glukose) nicht unter 1,0 µg/L supprimierbar (32,56).

Erfolgskriterien der Therapie:

- Vollremission: STH im oGTT <1,0 µg/L supprimierbar (32).
- Teilremission: Kriterien der Vollremission nicht erreicht, aber Mittelwert im STH- Profil <2,5 µg/L (nicht weiter behandlungsbedürftig) (6,8,33).
- Senkung der STH-Konzentration um mindestens 50%. Diese Definition wurde vereinzelt benutzt, um einen Vergleich mit Daten älterer Literatur zu ermöglichen.

2.2 Tumor Klassifizierung

Mikroadenom: Kein Durchmesser des Tumors (Höhe, Breite, Tiefe) größer als 10 mm (57)

Makroadenom: Mindestens ein Tumor-Durchmesser größer als 10 mm (57).

Tumor-Verkleinerung (medikamentös induziert): Abnahme des Volumens um mindestens 20% (58).

Es wurde die Klassifikation nach Wilson (57) benutzt, die zwei sich überschneidende Einteilungen: "GRAD" und "STADIUM" verwendet. Diese Klassifikation orientiert sich im wesentlichen an der knöchernen Begrenzung der Hypophyse. Sie wurde verwendet, um auch den teilweise sehr einfachen radiologischen Methoden zu Beginn des Beobachtungszeitraums gerecht zu werden. Die Schemata sind im Anhang graphisch dargestellt (Abb.12.1 und 12.2).

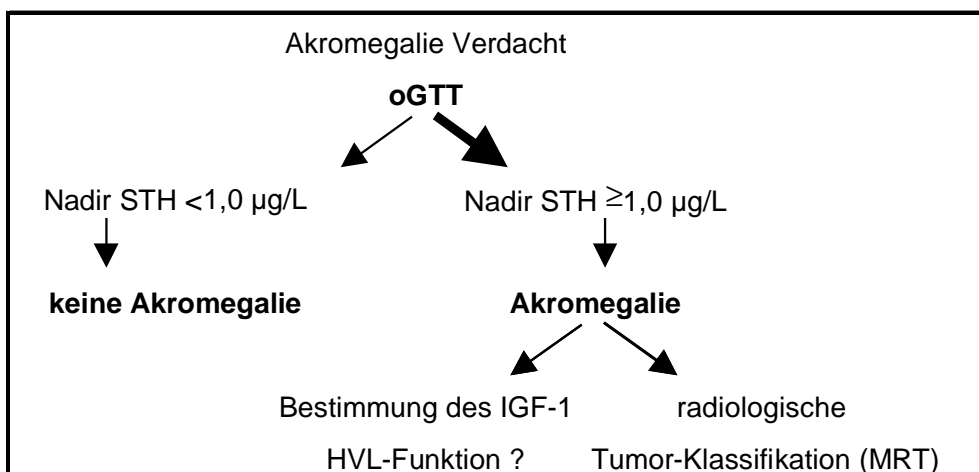
Die Einteilung in Grade berücksichtigt die Tumorgroße, die Destruktion des Sellabodens und die Ausbreitung in den Sinus sphenoidalis. Der in diesem Zusammenhang verwendete Ausdruck „Invasivität“ beschreibt das Einwachsen in den Sinus sphenoidalis und darf nicht als Hinweis auf maligne Entartung verstanden werden. Die Einteilung in Stadien berücksichtigt die Ausdehnung des Adenoms in supra- und paraselläre Bereiche.

2.3 Diagnostik

Die Diagnose der Akromegalie stützte sich auf das klinische Bild, die Nicht-Supprimierbarkeit des STH im oGTT und den Nachweis eines Adenoms im Bereich der Sella turcica in einem bildgebenden Verfahren (im allgemeinen kraniales Computer Tomogramm [CCT] oder Magnetresonanz Tomogramm [MRT], [Abb.2.1]).

Abb. 2.1

Diagnose Algorithmus bei Verdacht auf Akromegalie



2.3.1 Endokrinologische Funktionsteste

Die Autonomie der STH Sekretion wurde durch die fehlende Suppression unter die Grenzkonzentration von $1,0 \mu\text{g/L}$ im oralen Glukosebelastungstest (oGTT) nachgewiesen und das spontane Sekretionsmuster im 6-h Profil mit stündlichen Blutentnahmen. Der oGTT diente auch der Prüfung der Glukosetoleranz (59,60). IGF-1 wurde routinemäßig seit 1985 bestimmt. Daher wurden IGF-1 Werte allein in Zusammenhang mit den prospektiv erhobenen Daten analysiert. Ihre Interpretation berücksichtigte die Abhängigkeit vom Lebensalter. Zur Überprüfung der sonstigen Hypophysenvorderlappen-Funktion wurden ein Insulinhypoglykämie-Test (Cortisol, STH) und ein kombinierter LHRH/TRH-Test (LH/FSH, TSH, PRL) durchgeführt. Der kombinierte LHRH/TRH-Test diente auch der Prüfung der pathologischen STH Stimulation (61,62). Patienten mit sehr großen Hypophysenadenomen (z.B. mit Chiasmakompression) erhielten wegen des Risikos einer Tumor-Apoplexie (63) keinen kombinierten LHRH/TRH-Test. Die Testschemata, die verwendeten Assays, ihre Sensitivität, sowie Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten, die zugehörigen Normalwerte, sowie die altersentsprechenden Normalwerte des IGF-1 sind im Anhang (Tab.12.1 bis 12.6) zusammengefasst. Bei allen prospektiv erhobenen Daten wurden die Proben des jeweiligen Untersuchungsabschnitts für jeden einzelnen Patienten in einem Ansatz bestimmt und alle Bestimmungen als Duplikate durchgeführt. Umstellungen internationaler Referenzpräparate während des Erfassungszeitraumes wurden durch entsprechende Umrechnungsfaktoren ausgeglichen.

2.3.2 Bildgebende Verfahren

Magnetresonanztomographie (MRT)

Benutzt wurde ein Magnetom (Siemens, Deutschland), 1,5 Tesla. Routinemäßig wurden T1-gewichtete SE-Sequenzen, 3 mm Schichtdicke, coronar und planar, nativ und mit Gadolinium durchgeführt. Die Einstellungen wurden für vergleichbare Schichten bei Wiederholung standardisiert. Das Tumervolumen wurde nach Di Chiro und Nelson (Volumen = Höhe x Breite x Tiefe x $\pi/6$) errechnet (58). Die Beurteilung erfolgte durch erfahrene Neuroradiologen. Der Neuroradiologe hatte keine Information über andere Untersuchungsergebnisse.

Somatostatinrezeptor Szintigraphie

Zur szintigraphischen *in vivo* Darstellung von Somatostatinrezeptoren (Octreoscan®, Mallinckrodt, Petten, Niederlande) wurden durchschnittlich 200 milli-Bequerel ^{111}In -Pentetreotide (^{111}In -Diäthylentriaminpentaacetylsäure Analog des Octreotide) injiziert. Vier und 24 Stunden danach wurden planare Bilder, analog und digital, mittels einer Gamma-Kamera (Orbiter 7500, Siemens, Erlangen, Deutschland), die mit einem 360 keV Parallel Kollimator ausgestattet war, aufgenommen. Die Ergebnisse wurden wie folgt klassifiziert: Grad 1 - Aufnahme vergleichbar der normalen Hypophyse, Grad 2 - vermehrte Aufnahme, Grad 3 - intensive Aufnahme (52)

2.4 Untersuchungs-Schemata

Das Testprogramm bei Diagnose/Nachuntersuchungen ist in Tab.2.2 zusammengefaßt. Zusätzliche Termine ergaben sich ggf. aus klinischen Fragestellungen (z.B. Rezidiv- oder Insuffizienz-Verdacht). Radiologische Nachuntersuchungen wurden 3 Monate und 12 Monate postoperativ, danach bei Rezidiv-Verdacht durchgeführt. Seit 1985 garantierten schriftliche oder telefonische Termin-Vereinbarungen eine nahezu 100%ige Nachuntersuchungsrate.

Tab. 2.2 Schema der Primär-Diagnostik und der Nachuntersuchungen

Diagnose	STH-Profil, IGF-1, oGTT, IHG oder Metopiron-Test, LHRH/TRH-Test, Bestimmung der peripheren Schilddrüsenhormone, des Östradiols, des Testosterons
Operation	Schema wie oben, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 1, 2 und 3 Jahren, im 5., 10. und 20. Jahr
Strahlentherapie	Schema wie oben, jährlich bis zum 10. Jahr, dann jedes 2. Jahr
bei kompletter HVL-IS	STH-Profil oder oGTT, periphere Hormone nach zeitlich gleichem Schema

2.5 Statistische Methoden

Alle Daten wurden in einer Datenbank auf der Grundlage von "Microsoft ACCESS" erfaßt und mittels Statistica 5.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA) ausgewertet. Bei Normalverteilung wurden die individuellen Mittelwerte (\pm SE) eines Datenblocks verwendet, andernfalls die Mediane (Bereich). Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilks W-Test. Die Signifikanz von Unterschieden zwischen Gruppen wurde mittels Wilcoxon's Signed Rank Test für gepaarte Werte, bzw. Mann-Whitney U-Test für ungepaarte Werte berechnet. Für Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman benutzt.

Die Differenzierung mehrerer Einfluß-Parameter wurde mittels multipler Regression mit schrittweisem Vorwärtsschluß der relevanten Parameter durchgeführt. In der Kreuztabellen Analyse wurde der χ^2 Test nach Pearson verwendet. In Fällen, in denen der erwartete Wert einer Zelle kleiner als 7 war, erfolgte die Analyse mit Hilfe des Fisher Exakt-Tests (zweiseitige Berechnung). Bei binären Daten erfolgte die Analyse mittels logistischer Regression und zusätzlicher Angabe des relativen Risikos ("Odds ratio"). Zur Beurteilung des Erfolges der Strahlentherapie wurden das Life-Table Analyse Verfahren nach Kaplan-Meier und die Cox Proportional Hazard Analyse eingesetzt. Für multiple Vergleiche wurde die Korrektur des Signifikanzniveaus nach Holm-Bonferroni verwendet: $p < 0,05$ galt als signifikant für den ersten, $p < 0,025$ für den darauffolgenden zweiten Vergleich und $p < 0,0125$ für den nächsten, dritten Vergleich.

Alle Studien wurden unter Beachtung der Kriterien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Einwilligung der Ethik-Kommission des UKBF lag in allen Fällen vor. Alle Studien-Patienten wurden mündlich und schriftlich aufgeklärt und erklärten schriftlich ihr Einverständnis.

3-Patienten

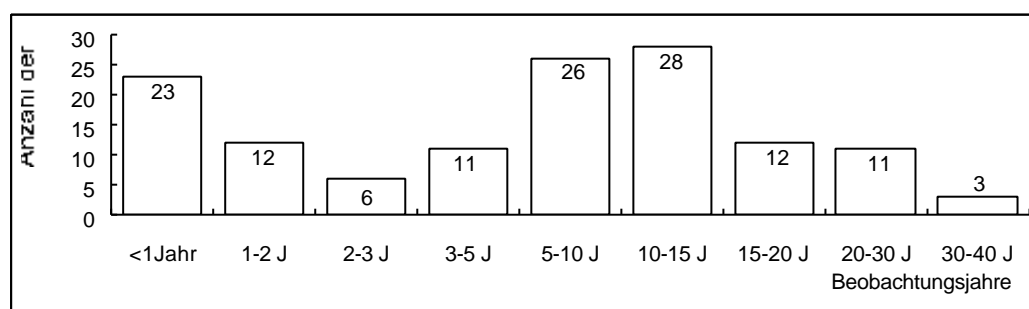
3.1 Epidemiologische Daten

Es wurden alle 132 Patienten erfasst, die von 1970 bis 1998 in der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Endokrinologie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin betreut wurden. Seit 1985 wurden alle Patienten (N=47) prospektiv nach einem einheitlichen Schema erfasst, untersucht und betreut. Details hierzu werden in den folgenden Kapiteln an geeigneter Stelle gegeben. Die Daten der schon vor 1985 betreuten Patienten (N=85) wurden retrospektiv ausgewertet.

3.1.1 Erfassungszeitraum, Dauer der Verlaufsbeobachtung, Nationalität

Die Betreuung des größten Teils der Patienten (97%) verteilte sich auf zwei Ärzte. Fünfundachtzig von 132 (64%, 1983-1998) der Patienten wurden von der Autorin betreut. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 7,5 Jahre (Bereich 1 Mo-39,7 J). Siebenundneunzig Patienten (73%) wurden länger als 2 Jahre betreut (Abb.3.1).

Abb. 3.1 Beobachtungszeiten (Jahre) der 132 Patienten mit Akromegalie



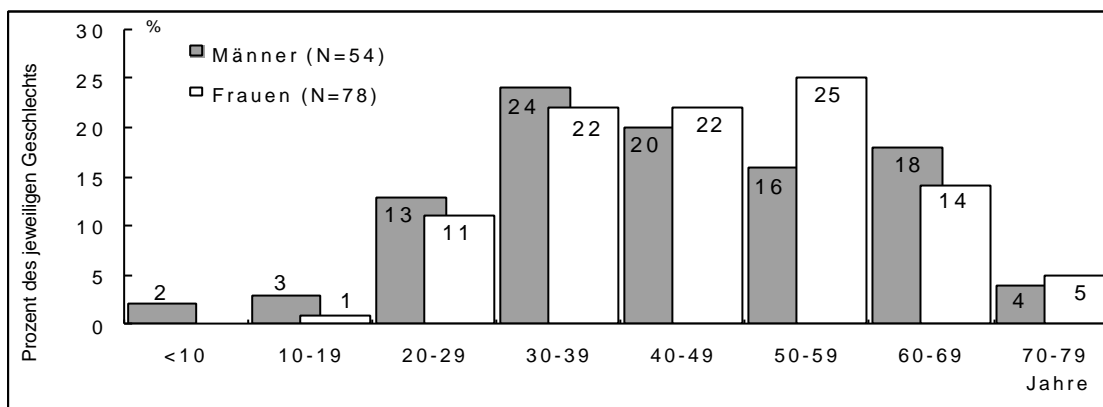
Neunzehn Patienten wurden nur einmal gesehen. Zehn von ihnen stellten sich nach Erstdiagnose nicht wieder vor. Bei den anderen 9 Patienten war die Diagnose primär in einer anderen Institution gestellt worden, sie wurden nur einmal zu einer Verlaufskontrolle gesehen. Diese Daten werden nur für epidemiologische Schilderungen benutzt.

Seit der Gründung der Endokrinologischen Abteilung am UKBF 1972 wurden dort durchschnittlich 4,2 Patienten/Jahr diagnostiziert und weiterbetreut. Dies entsprach etwa der Hälfte der zu erwartenden Fälle für den Bereich West-Berlin. 86% der Patienten waren deutscher und 11% türkischer Nationalität (türkischer Abstammung sind 6,4% der Bevölkerung des ehemaligen West-Berlin [64]). Je ein Patient stammte aus dem Iran, Israel, Jugoslawien und Syrien.

3.1.2 Geschlecht und Alter

Frauen überwogen im Verhältnis 78/54 (Faktor 1,44). Das mittlere Lebensalter bei Diagnose war $45 \pm 1,3$ Jahre, ohne Unterschied zwischen den Geschlechtern (Männer: 45,5 Jahre [Bereich 6,6-73,4], Frauen 46,2 Jahre [18,7-75,4]; Abb.3.2). Die Diagnose wurde bei 56% der Frauen und 62% der Männer vor dem 50. Lebensjahr gestellt.

Abb. 3.2 Altersverteilung bei Diagnose in Prozent des jeweiligen Geschlechtes

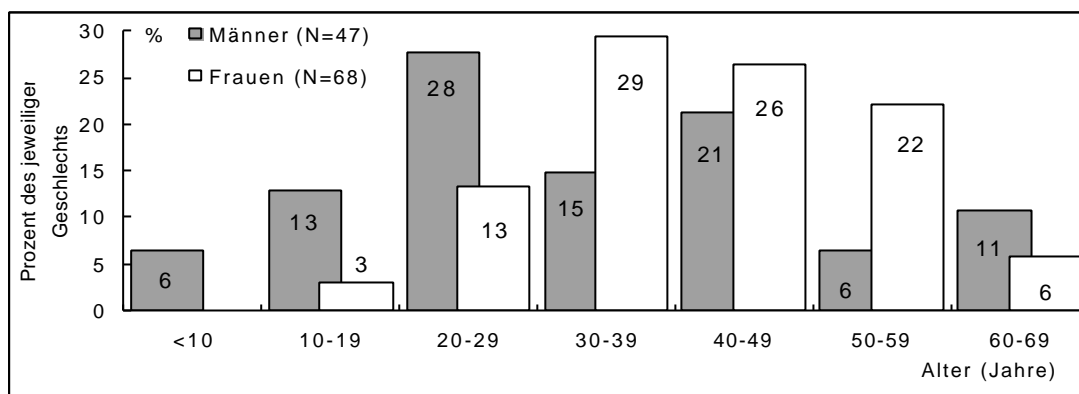


N=132; die Zahlen in den Säulen geben die Prozentwerte für die jeweilige Altersgruppe des entsprechenden Geschlechts an

Für die Schätzung des Zeitintervalls zwischen ersten Symptomen und Diagnose wurden alte Photographien, Angaben klassischer Leitsymptome der Akromegalie oder die Diagnose sekundärer, der Akromegalie zuzuordnender Erkrankungen (Karpaltunnel Syndrom, Schlaf-Apnoe, Erstmanifestation eines sekundären Diabetes mellitus) herangezogen. Entsprechende Daten lagen für 115 Patienten vor. Fünf Jahre nach den ersten Symptomen war bei 44%, und nach 10 Jahren bei 75% der Patienten die Diagnose gestellt. Bei 25% der Patienten war das Intervall zwischen ersten Symptomen und Diagnose also länger als 10 Jahre (Median des Intervalls für Frauen 5,5 J. [Bereich 1-22] und für Männer: 10,0 J. [1-30], $p < 0,01$, Frauen vs Männer).

Erste Symptome der Erkrankung wurden bei Männern 9 Jahre früher berichtet (Altersmedian 32,4 J.; Bereich 28,9-38,4), als bei Frauen (41,3 J.; 38,1-43,7; $p < 0,01$). Da jedoch bei Frauen die Latenz zwischen erstem Symptom und Diagnose der Erkrankung kürzer war als bei Männern, war das Alter bei Diagnose wiederum vergleichbar. In Abb.3.3 ist bei Männern angedeutet eine zweigipfelige Verteilung des Auftretens der Erstsymptome zu erkennen (20-29. Lebensjahr und erneut 40-49. Lebensjahr).

Abb.3.3 Altersverteilung bei Erst-Symptomen in Prozent des jeweiligen Geschlechts

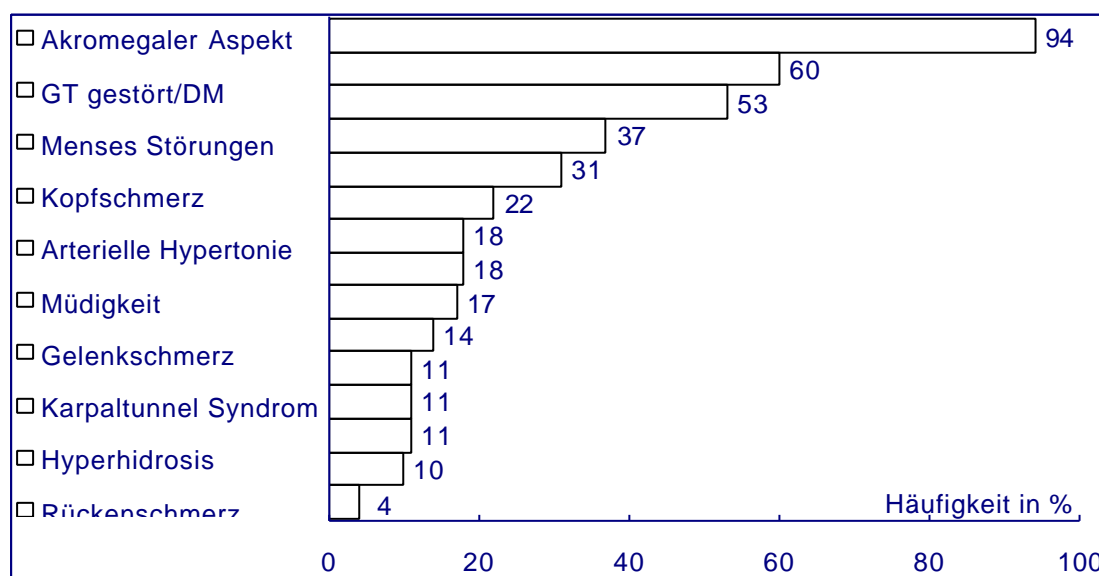


N=115; die Zahlen in den Säulen geben die Prozentwerte für die jeweilige Altersgruppe des jeweiligen Geschlechts an

3.1.3 Leitsymptom bei Diagnose

Neben dem äußeren Aspekt, waren eine sekundäre Amenorrhoe und Kopfschmerzen wichtige Leitsymptome (Abb. 3.4). Ein zur Abklärung der Kopfschmerzen durchgeführtes CCT oder MRT zeigte - in einzelnen Fällen - einen Hypophysentumor, der erst sekundär die überweisenden Ärzte auf die Akromegalie aufmerksam machte. Bei 50% der Patienten mit gestörter Glukose Toleranz oder Diabetes mellitus wurden diese erstmals in Zusammenhang mit der Diagnose der Akromegalie festgestellt.

Abb. 3.4 Erstsymptome der Akromegalie (N=132)



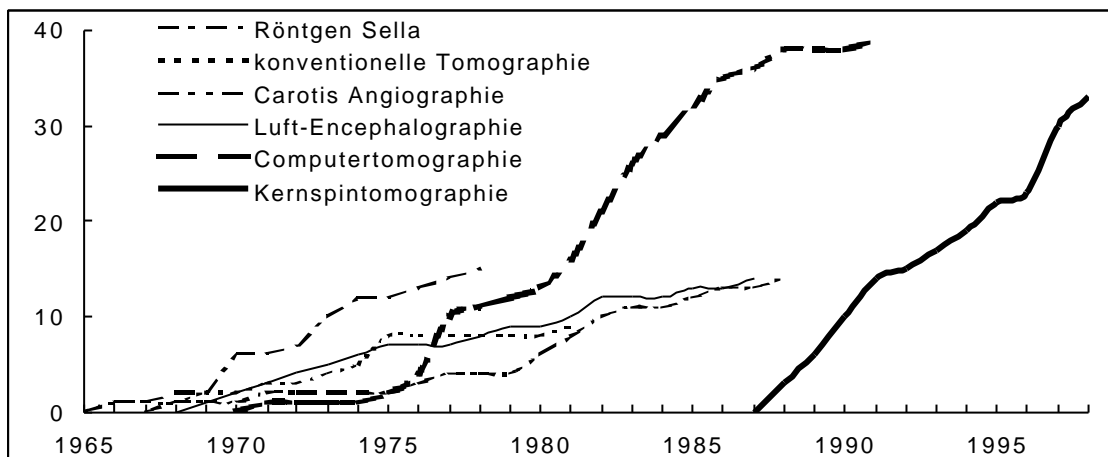
Seltenere Leitsymptome waren Zahndehiszenz und Progenie, die zur Zuweisung durch den Zahnarzt führten. Der Anlaß zur Überweisung in die Spezialambulanz waren meist unspezifische Symptome. Der akromegale Aspekt trat hierbei, trotz seiner Häufigkeit als Leitsymptom, nahezu vollständig in den Hintergrund.

3.2 Tumor-Charakteristika

3.2.1 Entwicklung der radiologischen Methoden während des Beobachtungszeitraumes

Die Entwicklung der benutzten radiologischen Methoden und ihre kumulative Anwendung während des Beobachtungszeitraumes sind in Abb.3.5 wiedergegeben.

Abb. 3.5 Kumulative Häufigkeit radiologischer Verfahren in der Diagnostik (1965-1998)



In den Jahren bis 1975 wurden vor allem die konventionelle Röntgen-Aufnahme der Sella sowie die Sella-Tomographie eingesetzt. Luft-Encephalographie und Carotis-Angiographie dienten im wesentlichen der präoperativen Diagnostik des Neurochirurgen. 1975-1985 ersetzte die CCT die älteren Verfahren. Seit 1990 wurde ausschließlich die MRT eingesetzt.

Das für die Tumor-Klassifizierung benutzte Schema nach Wilson wurde im Kapitel "Methodik" geschildert. Die Klassifikation war bei 107 Patienten nach Graden, bei 91 Patienten nach Stadien möglich. Für die restlichen Patienten lag keine ausreichende Information für eine sichere Zuordnung vor. Ein Makroadenom hatten 94/107 Patienten (87,9%), davon waren zwei sog. „Giant Adenomas“ mit einem Volumen $>10\text{cm}^3$. Von den Makroadenomen zeigten 40,7% radiologische Kriterien der Invasivität und 36,3% der Adenome zeigten supra- und/oder paraselläres Wachstum. Bei einem Drittel der Adenome (32,6%) blieb das Wachstum endosellär. Zu Einzelheiten der Tumor-Charakteristika s. Tab.12.7 - 12.9 im Anhang.

Jüngere Patienten hatten größere Adenome als Patienten in höherem Lebensalter (Alter vs Tumorgrad: $R=-0,2$, $p<0,02$, $N=132$). Dies traf auch beim Vergleich der Adenome Grad-2 vs Grad-1 und Grad-4 vs Grad-3 zu. Ein Chiasma-Syndrom (uni- oder bitemporale Hemianopsie) hatten 15/132 Patienten (11,4%).

3.3 Endokrinologische Charakteristika und Glukosetoleranz

3.3.1 Wachstumshormon (STH)

Ein 6-h STH-Profil (Profil) erhielten 119 und eine orale Glukosebelastung (oGTT) 107 Patienten. Fünfzehn Patienten erhielten bei bekanntem Diabetes mellitus und weitere 10 Patienten wegen bereits begonnener Therapie bei Erstvorstellung keinen oGTT. Tab.3.1 faßt die medianen STH Werte des Profils und des oGTT zusammen.

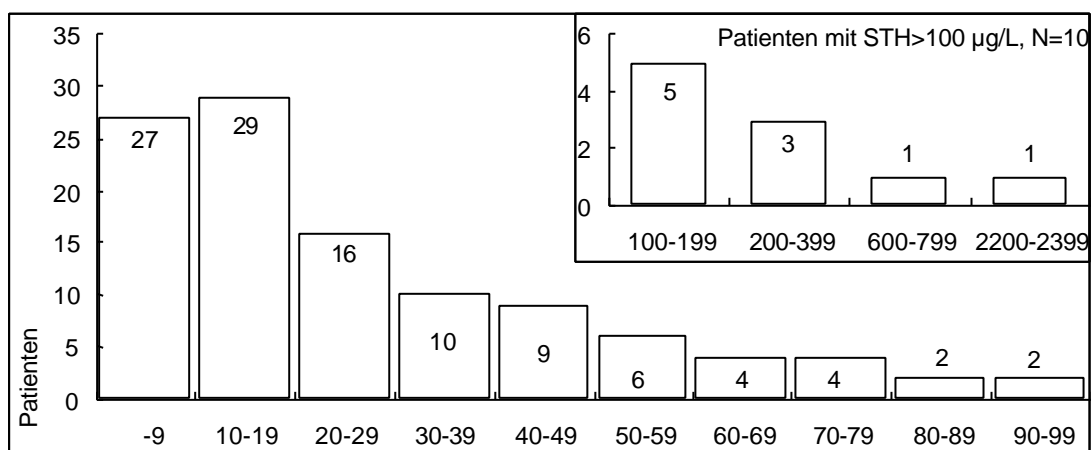
Tab. 3.1 STH¹ Konzentration (Profil u. oGTT). Gesamtgruppe sowie Frauen u. Männer

STH Profil (Median)	(N=119)		Frauen (N=68)		Männer (N=51)	
MW	20,7	1,9-2306	20,4	1,9-320	23,0	3,6-2306
Nadir	14,4	1,0-781	14,2	1,0-320	14,5	2,3-781
STH oGTT (Median)	(N=107)		(N=63)		(N=44)	
Nadir	14,5	1,2-500	15,3	1,2-175	13,2	3,0-500
AUC	103,9	10,0-2500	108,0	10,0-1235	93,7	17,1-2500
Basal	20,0	1,5-500	18,6	1,5-262	20,9	3,3-500

¹ MW, Nadir und Basal (MW des basalen [08.00 Uhr]-Wertes im Profil und oGTT): µg/L, AUC: µg/L/180 Min, jeweils Median mit Bereich

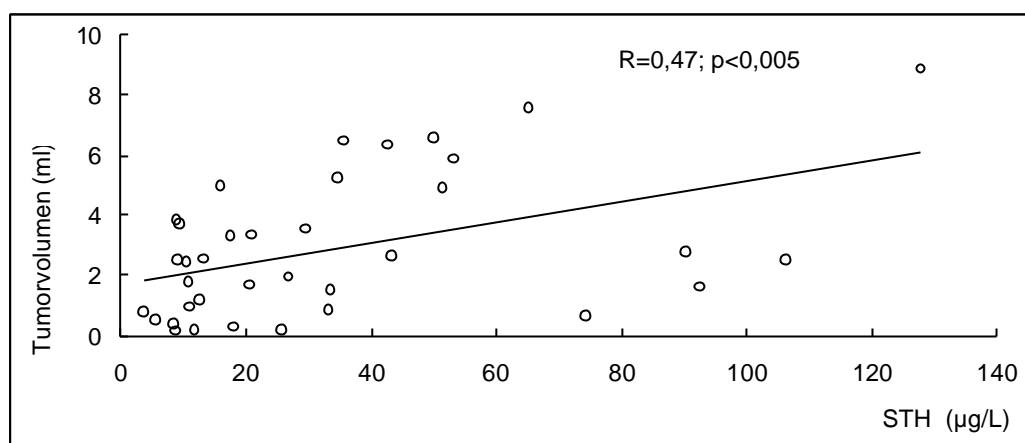
Knapp die Hälfte aller Patienten (47%) hatte bei Diagnose eine mittlere STH Konzentration <20 µg/L, nur 10 Patienten hatten Werte >100 µg/L (Abb.3.6). Der Extremwert von >2000 µg/L (zweitausend) wurde mehrfach kontrolliert und bestätigt. Es bestand kein Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Abb. 3.6 Verteilung der STH Konzentrationen (Mittelwert des Profils, µg/L)



Bei Diagnose bestand eine signifikante Korrelation der STH Konzentration mit der Tumorgroße (MW STH Profil: $R=0,47$ $p<0,005$; $N=35$; nur Tumore mit volumetrischer Größenbestimmung im MRT; Abb.3.7).

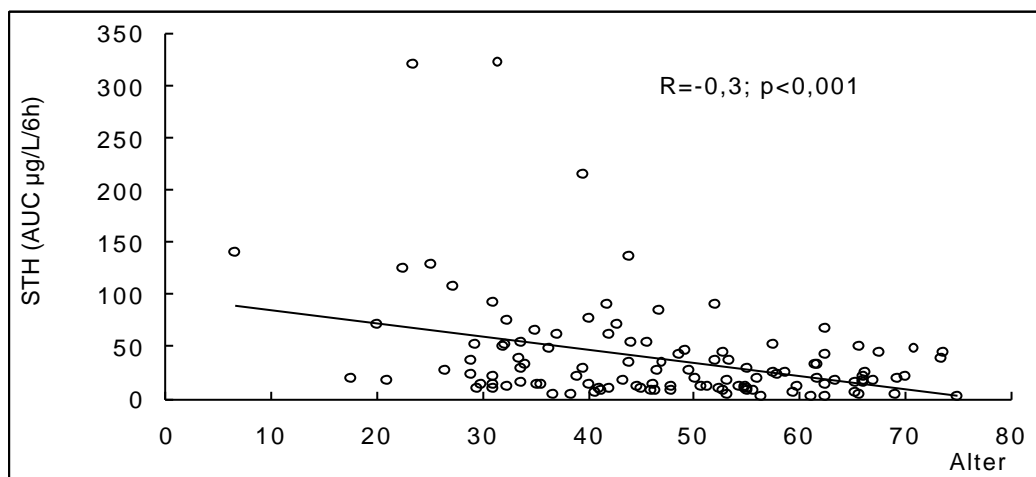
Abb. 3.7 Tumorgröße und STH Konzentration bei Diagnose (N=35)



STH MW des 6-h Profils (µg/L); R, Rang Korrelations Koeffizient nach Spearman; 2 Patienten mit sehr großen Tumoren wurden nicht einbezogen (STH 50,0 µg/L und Tumorzusammenfassung 36,8 ml; STH 36,6 µg/L und Tumorzusammenfassung 55,8 ml)

Der Mittelwert des STH Profils zeigte eine schwache, negative Korrelation mit dem Alter der Patienten: $R=-0,3$, $p<0,001$, $N=119$. (Abb.3.8). Dies galt auch für den STH Mittelwert des oGTT: $R=-0,3$, $p<0,003$, $N=107$. Je jünger der Patient desto wahrscheinlicher lag also eine höhere STH Konzentration vor (oGTT: Basal, $R=-0,32$; $p<0,001$; AUC, $R=-0,23$; $p<0,02$).

Abb. 3.8 STH Konzentration und Alter bei Diagnose (N=117*)



*2 Patienten mit sehr hohen STH Werten [2306 µg/L u. 703 µg/L] nicht einbezogen

Die Analyse des individuellen STH Nadirs im oGTT zeigte die Bedeutung des strikten Kriteriums "Nadir <1,0 µg/L" für den Ausschluß der Diagnose "Akromegalie". Bei Akzeptanz des Wertes "<2,0 µg/L" wären sechs Patienten mit klinisch mäßig bis voll ausgeprägter Akromegalie fälschlich als nicht erkrankt eingeordnet worden. Tab.3.2 listet die STH Mittelwerte des Profils und die Tumorcharakteristika von 6 Patienten mit STH Nadir im oGTT <2,0 µg/L, aber >1,0 µg/L auf.

Tab. 3.2 Bedeutung des Diagnose-Kriteriums „STH Nadir im oGTT“

Patient Nr.	7	77	88	109	118	132
STH Nadir im oGTT	1,9	1,8	1,4	1,7	1,2	1,8
STH Mittelwert (Profi	2,9	2,4	2,8	1,9	5,7	4,7
Tumor Grad	2	3	1	----- ¹	3	----- ¹
Tumor Stadium	A	E	0	----- ¹	E	----- ¹

¹keine Information über Tumorgroße vorhanden; STH Nadir oGTT, MW Profil: (µg/L) Tumorcharakteristika: Grad und Stadium

3.3.2 Hypophysenfunktion

Die Hypophysenvorderlappen-Funktion (HVL-Funktion) wurde bei allen Patienten vollständig überprüft. Methodische Einzelheiten und die Kriterien zur Beurteilung der Testergebnisse sind in Kapitel 2 "Methodik" sowie im Anhang Tab12.1 - Tab.12.6 geschildert. Nicht von allen Patienten lagen bei Diagnose komplette Daten zu allen Hormonen vor. Tabelle 3.3 gibt die Anzahl der Patienten mit kompletter Insuffizienz der jeweiligen Hypophysenfunktion wieder.

Tab. 3.3 Frequenz der kompletten Insuffizienz einzelner Achsen des Hypophysenvorderlappens bei Diagnosestellung

ACTH/Cortisol	%	LH/FSH ¹	%	TSH	%
39/105	37	25/70	36	7/83	8

Zahl der Patienten mit Insuffizienz der jeweiligen Achse/Gesamtzahl der Patienten mit entsprechender Untersuchung; Prozent der so untersuchten Patienten; ¹ ohne 28 postmenopausale Frauen

Die ACTH/Cortisol Achse und die Gonadotropine war etwa gleich stark, das TSH weniger betroffen. Für das Ausmaß (normal - partiell insuffizient - komplett insuffizient) der Einschränkung der ACTH/Cortisol Achse bestand eine grenzwertig signifikante Korrelation mit der STH Konzentration im Profil ($R=0,25$; $p<0,02$), nicht jedoch mit der Tumorgroße. Die GnRH-induzierte Stimulation des LH war schwach negativ mit dem Tumervolumen korreliert ($R=-0,4$; $p<0,05$; $N=28$). Prolaktin wurde erst seit 1978 bestimmt. Von 73 Patienten waren 15 (21%) hyper- und 19 (29%) hypoprolaktinämisch. Kein Patient hatte einen Diabetes insipidus.

3.3.3 Glukosetoleranz

Glukosewerte des oGTT lagen von 100 der 107 Patienten bei Diagnose vor (Tab.3.4). Bei 15 Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt.

Tab. 3.4 Glukosetoleranz (GT) während der oralen Glukose Belastung

Diabetes mellitus	%	gestörte GT	%	normale GT	%
30/115	26	32/115	28	53/115	46

Nur 46% der untersuchten Patienten hatten eine normale Glukosetoleranz. Das Risiko einer gestörten Glukosetoleranz bzw. eines Diabetes mellitus war umso höher, je älter ein Patient war ($R=0,4$; $p<0,0001$; $N=115$). Patienten mit einem Alter über 50 Jahren hatten ein 2,8- faches höheres Risiko einer Störung der Glukosetoleranz als jüngere Patienten ($\chi^2=7,2$; $p<0,01$; Odds ratio 2,8). Eine multiple Regressionsanalyse zur Prüfung potentieller weiterer Einflußfaktoren (Geschlecht, Alter, STH Konzentration bei Diagnose, ACTH/Cortisol Achse) wies das Alter als einzig signifikanten Parameter für die Störung der Glukosetoleranz aus. Es bestand auch kein Zusammenhang zwischen der geschätzten Erkrankungsdauer und der Störung der Glukosetoleranz.

4-Kumulative Ergebnisse aller Therapiearten

4.1 Einleitung und Fragestellung

Keine der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Therapieformen allein führt bei der Akromegalie zu ausreichenden Remissionsraten. Entsprechend werden bei den meisten Patienten mehrfache Therapieversuche unternommen. In diesem Kapitel wird daher zunächst eine Übersicht über die insgesamt hier angewendeten Therapieverfahren und deren kumulative Ergebnisse gegeben. Dabei wird gefragt nach dem Erreichen einer Teil- oder Vollremission und der Anzahl der Therapieschritte, die hierzu notwendig waren. Weiter wird analysiert, ob sich prognostische Parameter für den Therapieerfolg erkennen lassen, in welchem Grade die Hypophysenfunktion erhalten werden konnte und wie sich die - bei der Akromegalie häufig schlechte - Kohlenhydrattoleranz verbesserte. In den folgenden Kapiteln werden dann die einzelnen Therapiearten, ihre spezifischen Erfolgsquoten und ihre Probleme besprochen werden.

4.2 Therapiearten

Die Charakteristika der 132 Patienten wurden bereits in Kapitel 3 geschildert. Tab.4.1 gibt die Häufigkeit an, mit der sie eine bestimmte Therapieart erhielten und wie oft diese als erste, zweite etc. Wahl angewendet wurde. Siebzehn Patienten (13%) blieben ohne Therapie. Ihre Daten gehen nur in die Schilderung epidemiologischer Fakten ein (Anh., Tab.12.12). Zwanzig der 115 Patienten (22%) erhielten 4, 5 oder sogar 6 Therapien. Das relativ lange Intervall zwischen Diagnose und erster Therapie von 11 Monaten (Median) wurde vor allen Dingen verursacht durch längere Wartezeiten auf die Operation in einzelnen Kliniken.

Tab. 4.1 Therapiearten und ihre Stellung als erste, zweite etc. Therapiewahl

	Tx 1 ¹	Tx 2	Tx 3	Tx 4	Tx 5	Tx 6	Gesamtzahl einzelner Therapiearten
Transssphenoidale Op	50	40	4	1	1		96
Transkranielle Op	9	1					10
Radiatio	13	12 ²	6 ³	5 ⁴			36
Dopamin Agonisten	15	12	8	4	3		42
Octreotide	28	4	11	3	1	2	49
Zeit bis zur nächsten Tx ⁶ (Mo)	11	18	67	82	142		
(Jahre)			5,6	6,8	11,8		
Patienten (N)	115	69	29	13	5	2	233 Therapien
(%)	100	60	25	11	4	2	

¹ 1., 2. Therapie etc.; ² Konventionelle Strahlentherapie (N=10), Gold-Seed Implantation (N=2); ³ Konventionelle Strahlentherapie (N=4), Yttrium Seed Implantation (N=1), Gamma-Knife Strahlentherapie (N=1); ⁴ Konventionelle Strahlentherapie (N=4), Gamma-Knife Bestrahlung (N=1); ⁶ kumulatives Zeit-Intervall in Monaten zwischen den Therapieschritten, bei höherer Monatszahl umgerechnet auf Jahre, siehe darunterliegende Zeile

Aus verschiedenen Gründen (Ausscheiden aus der Betreuung, Umzug, Verweigerung einer Untersuchung, u.a.) waren nicht für jede Analyse Daten aller Patienten vorhanden. Tab.4.2 informiert über die Verfügbarkeit der beiden für eine Beurteilung wichtigsten endokrinologischen Tests (STH Profil, STH im oGTT). Die angewendete Testart konnte sich im Laufe der kumulativen Therapie ändern (z.B. bei postoperativer Besserung der Glukosetoleranz und damit erst möglich werdendem oGTT). Daher ist die Zahl der paarweise vergleichbaren Tests (Wilcoxon-Test) teilweise kleiner, als deren Gesamtzahl.

Tab. 4.2 Gesamtzahl der Daten und der statistisch auswertbaren Datenpaare

Therapiearten	1.Therapie	2.Therapie	3.Therapie	4.Therapie	5.Therapie	6.Therapie
Patienten (N)	115	69	29	13	5	2
STH Profil Gesamtzahl	110	66	27	12	5	2
auswertbare Datenpaare	102	66	27	12	5	2
oGTT Gesamtzahl	94	54	26	12	4	2
auswertbare Datenpaare	86	45	20	10	3	2

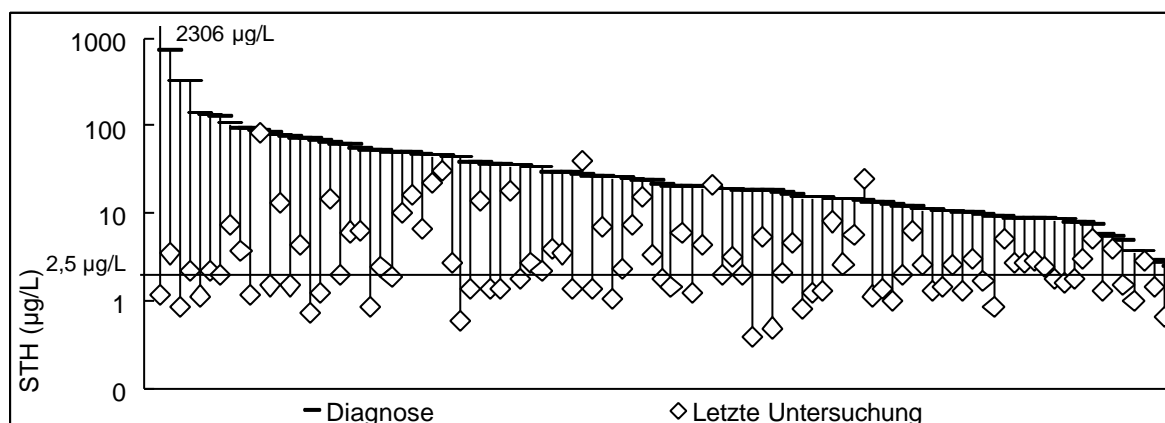
Gesamtzahl aller STH Profile; auswertbare Datenpaare, d.h. ein STH Profil, bzw. STH im oGTT liegt sowohl bei Diagnose, wie auch nach der Therapie vor. Nur diese Patienten gehen in die prozentuale Berechnung der Ergebnisse ein. Median des Beobachtungszeitraumes 8,5 Jahre (0,1-39,7 J.)

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Teilremission und Vollremission

Abb.4.1 gibt die individuellen Mittelwerte des STH-Profiles vor der ersten Therapie und bei der letzten Untersuchung wieder. Die große Zahl der Patienten ist ersichtlich, bei denen - ungeachtet meist mehrfacher Therapieansätze – sogar eine Teilremission (Profil MW <2,5 µg/L) nicht erreicht werden konnte.

Abb. 4.1 STH bei Diagnose und letzter Untersuchung (N=102)



STH, individuelle Mittelwerte des 6-h Profils; Ordinate logarithmisch. Die horizontale Linie (2,5 µg/L) markiert den Grenzwert der Teilremission

4.3.1.1 Teilremission

Nach der ersten Therapie wurde nur bei 34 Patienten (31%) eine Teilremission erreicht (Tab.4.3). Die zweite Therapie erhöhte die Zahl auf 61 Patienten (53%). Nach dem letzten Therapieschritt war zwar zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bei 85% der Patienten die STH Konzentration um mehr als 50% gesenkt, eine Teilremission war aber nur bei insgesamt 54% der Patienten erreicht.

Tab. 4.3 Ergebnisse der kumulativen Therapie im STH-Profil

Profil	Diagnose	Tx 1	Tx 2	Tx 3	Tx 4	Tx 5	Letzte U
<i>N</i> ¹	102	110	66	27	13	5	115
MW	20,6	5,7	3,9	7,6	4,5	12,0	2,3
Nadir	14,0	2,8	1,7	3,4	2,9	3,7	1,2
Basal (0800 h)	22,2	7,3	5,3	6,8	4,5	5,4	3,3
p* vs Diagnose		<0,0001	<0,0001	<0,001	<0,005	ns	<0,0001
Pat. mit MW<2,5 µg/L ²	2 (2%)	34 (31%)	27 (41%)	3 (10%)	2 (16%)	0	62 (54%)
Pat. mit Nadir (Profil)<1,0 µg/L ²		31 (28%)	45 (79%)	1 (3%)	1 (8%)	0	56 (49%)
Pat. mit Senkung <50% ³		64 (63%)	45 (79%)	25 (100%)	9 (90%)	5 (100%)	87 (85%)

STH MW, Nadir, Basal (µg/L) Mediane; ¹ Anzahl der Patienten mit einer, 2, 3 und sofort Therapien; ² Anzahl der Patienten, die das Therapieziel erreichten, sowie Angabe in Prozent der Gruppe; ³ Anzahl der vergleichbaren Datenpaare geringer als Zahl der Patienten pro jeweiliger Therapie, die Prozentzahlen beziehen sich auf vergleichbare Datenpaare; Signifikanz für MW, Nadir, basale Konzentration gleich (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte). Verschiedenen Anzahl bei Diagnose, Tx1 u. letzte U. durch fehlendes Profil bei einigen Pat. zu diesen Zeitpunkten

Beim Vergleich der verschiedenen angeführten Kriterien fällt auf, daß der Basalwert durchweg höher ist als der Nadirwert und meist auch höher als der Profil-Mittelwert. Ein einzelner Basalwert kann also den Mittelwert des Profils als Kriterium nicht ersetzen.

4.3.1.2 Vollremission

Eine Vollremission hatten nach der ersten Therapie 28 Patienten (29,8%) und nach der zweiten Therapie weitere 20 Patienten (Tab.4.4). Alle zusätzliche Therapieschritte führten zusammen nur noch weitere 5 Patienten zur Vollremission. Von den Patienten, die bei der letzten Untersuchung das Kriterium der Teilremission erreichten (N=62), erfüllten 47 (75.8%, dies entspricht 40,7% aller Patienten) zusätzlich das Kriterium der Vollremission.

Tab. 4.4

oGTT: STH im Verlauf der kumulativen Therapie

	Diagnose	Tx 1	Tx 2	Tx 3	Tx 4	Tx 5	Letzte U
N	107	94	54	26	12	4	115
Nadir	14,5	3,0	2,2	5,1	4,7	5,6	1,7
AUC (µg/L/180 Min)	103,9	20,2	18,1	40,4	33,3	41,5	12,0
p vs Diagnose ¹		<0,0001	<0,0001	<0,01	<0,01 ²		<0,0001
Pat. mit Nadir <1,0 µg/L ³	-----	28 (30%)	20 (37%)	3 (12%)	1 (8%)	-----	47 (41%)

STH Nadir (µg/L, Median), AUC (µg/L/180 Min, Median); ¹ Signifikanz für Nadir und AUC gleich (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte); ² Signifikante Differenz nur für AUC; ³ Anzahl der Patienten, die das Therapieziel erreichten, sowie Prozent der jeweiligen Gruppe

4.3.2 Rezidive und Versager der Teilremission

Ein Rezidiv war definiert als Anstieg des STH über 1,0 µg/L (Nadir oGTT), nachdem vorher bereits ein STH-Nadir im oGTT unter der Grenze von 1,0 µg/L erreicht worden war.

Ein Versagen der Teilremission war definiert als Anstieg über 2,5 µg/L (MW des Profils), nachdem bereits eine Teilremission - wenn auch keine Vollremission - erreicht worden war.

Rezidive wurden bei 6 Patienten gesehen und zwar bei 4 Patienten nach erfolgreicher primärer Operation und bei 2 Patienten mit Operation nach Octreotide Vorbehandlung. Das Rezidiv wurde im Mittel 3,6 Jahre (1-8 J.) nach der Vollremission diagnostiziert.

Ein Versagen der Teilremission wurde bei 5 Patienten gesehen und zwar bei 3 Patienten nach präoperativer Octreotide Therapie und folgender transsphenoidaler Operation (Diagnose des Teilremissions Versagens 26, 39 und 51 Monate nach der Operation), sowie bei 2 Patienten mit Teilremission nach mehrfachen Therapien (externe konventionelle Bestrahlung und ¹⁹⁸AU-Seed Implantation, bzw. transfrontale Operation, externe konventionelle Bestrahlung und ⁹⁰Y-Seed Implantation). Die Verschlechterung wurde 16,5 bzw. 14¼ Jahre nach der jeweils 2. Strahlentherapie (Implantation der Seeds) diagnostiziert. Trotz einer Vielzahl von Therapie-Ansätzen und Mehrfachtherapie bei fast zwei Drittel der Patienten konnte also eine Teilremission nur bei 54% der Patienten, eine Vollremission nur bei 41% erreicht werden (die Zahlen sind nicht additiv). Durch späte Rezidive und Versager der Teilremission verschlechterte sich die Bilanz zusätzlich. Vom dritten Therapieschritt an war der therapeutische Gewinn nur noch marginal.

4.3.3 Prognostische Parameter

Als mögliche prognostische Parameter für den Therapie-Erfolg wurden 1) die STH Konzentration bei Diagnose, 2) die Größe des Adenoms, sowie 3) das Alter und das Geschlecht der Patienten analysiert.

4.3.3.1 STH Konzentration bei Diagnose

Die STH Konzentration im Profil und im oGTT bei Diagnose war bei Patienten mit späterer Voll- oder Teilremission etwas niedriger als bei Patienten mit schlechterem Therapie-Erfolg, die Unterschiede waren jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant (Mann-Whitney U-Test; nach der ersten, bzw. zweiten Therapie, bei der letzten Untersuchung). Die STH Konzentration bei Diagnose hatte also keinen prädiktiven Wert für den kumulativen Therapie-Erfolg.

4.3.3.2 Tumorgroße

Die Prüfung des möglichen prädiktiven Wertes der Tumorgroße für das Therapie Ergebnis konnte für 107 der 115 Patienten mit Therapie (93%) vorgenommen werden. Für die Analyse wurden die Klassifikations-Grade nach Wilson (s. "Methodik 2.3.2 und Anhang Abb.12.1, Tab.12.8 und Tab.12.9) in zwei Gruppen zusammengefaßt, da die Zuordnung zu diesen beiden Gruppen - nicht invasiv vs invasiv - eine bessere Trennschärfe der Analyse erlaubt. Die Gruppe I enthält die Grade 1 und 2 und faßt die rein intrasellären, nicht invasiv wachsenden Adenome zusammen. Die Gruppe II enthält die Grade 3 und 4 und faßt die Adenome mit extrasellärer Ausdehnung und invasivem Wachstum zusammen.

In den Gruppen I und II wurde eine Vollremission nach der ersten Therapie von 15 bzw. 12 Patienten erreicht, nach der 2. Therapie von 11 bzw. 14 Patienten und bei der letzten Untersuchung von 23 bzw. 22 Patienten. Damit hatte auch die Tumorgroße keinen prädiktiven Wert für die Prognose.

In der multiplen Regression zeigte allein die Gradeinteilung, kontrolliert für Stadieneinteilung, paraselläre und supraselläre Ausdehnung, eine geringe positive Korrelation zum Ergebnis der Vollremission: $R^2=0,5$; $p<0,03$. Das Einfügen der STH Konzentration in die Regressionsgleichung führte jedoch zum Verlust dieses Zusammenhangs.

4.3.3.3 Alter und Geschlecht

Je jünger der Patient, desto höher war das Risiko, daß eine Therapie weder zur Teil- noch zur Vollremission führte. Eine solche negative Korrelation war tendenziell nach der ersten und signifikant ab der 2. Therapie nachweisbar. Die Wahrscheinlichkeit einer Teil- bzw. Vollremission im 2. Therapieansatz war für Patienten über 50 Jahre um das 3-fache höher als für jüngere Patienten (Odds ratio 3,2; χ^2 5,0; $p<0,03$; bzw. Odds ratio 3,4, χ^2 4,4; $p<0,05$). Diese negative Korrelation - geprüft in 10-Jahresschritten - nahm ab dem 30. Lebensjahr bis zum 50. Lebensjahr langsam zu und wurde im 5. Dezenium signifikant. In höherem Lebensalter war keine weitere Zunahme zu verzeichnen. In der multiplen Regressionberechnung, nach Korrektur für die STH-Konzentration und Tumorgroße, war dieser Zusammenhang jedoch nicht mehr signifikant. Das Geschlecht hatte keinen prädiktiven Wert.

4.3.4 Hypophysenfunktion

4.3.4.1 ACTH/Cortisol Achse

Die ACTH/Cortisol Achse wurde mittels des Insulinhypoglykämie-Testes (IHG) geprüft, bei Diabetes mellitus oder einer Kontraindikation für eine Hypoglykämie wurde der Metopiron-Test angewendet (s. Kapitel „Methodik“ und Anhang Tab.12.1 und Tab.12.2). Die Auswertung wurde erschwert durch 1) einen Wechsel der Untersuchungsmethode (IHG oder Metopiron-Test) während des Krankheitsverlaufes (N=16), sowie 2) durch zunächst unzureichende und nach Therapie - infolge der Senkung des STH - ausreichende Hypoglykämie im IHG. Für die quantitative Auswertung wurden ausschließlich die Ergebnisse der IHG mit einem Glukose-Nadir $<2,2$ mMol/L, bzw. die Ergebnisse des Metopiron-Testes benutzt. In einer qualitativen Analyse wurden die Ergebnisse von IHG und Metopiron-Test zusammenfaßt.

Im IHG war der Median der basalen Cortisol Konzentration bei Diagnose im Normbereich, der geforderte Stimulationswert (>550 nMol/L) wurde jedoch nicht ganz erreicht (Tab.4.5). Eine leichte, aber nicht signifikante Besserung nach der 1. und 2. Therapie war gefolgt von wieder schlechteren Werten. Diese spiegeln, bei nun kleineren NZahlen, die Auswahl der Patienten mit den größeren Behandlungsproblemen wieder. Bei der letzten Untersuchung und nunmehr wieder großer Patientenzahl fällt dies aber statistisch nicht ins Gewicht. Bei den mittels des Metopiron-Testes untersuchten Patienten dagegen nimmt die Stimulierbarkeit der ACTH/Cortisol Achse schon nach der zweiten Therapie und dann weiter kontinuierlich ab. Diese Patienten hatten überwiegend die schwereren Krankheitsverläufe und größeren Tumore mit einem höheren Prozentsatz transkranieller Operationen und/oder Strahlentherapie als erste beide Therapieschritte.

Tab. 4.5 Cortisol (Basal, Peak, AUC) im IHG, 11-Desoxy-Cortisol im Metopiron-Test

IHG/Metopiron-Test	Diagnose	Tx 1	Tx 2	Tx 3	Tx 4	Tx 5	Letzte U
<i>N</i>	41/20	67(34)/16(13)	41(13)/10(6)	17(5)/3(1)	9(3)/2	2/1	39(35)/21(12)
Basal	297	326	330	288	250	220	320
Peak	486	557	546	502	424	288	549
AUC	1877	2190	2155	1923	1334	1308	2089
11-Desoxy-Cortisol	251.1	301.5	191.2*	153.2	106.6	49.0	163.0

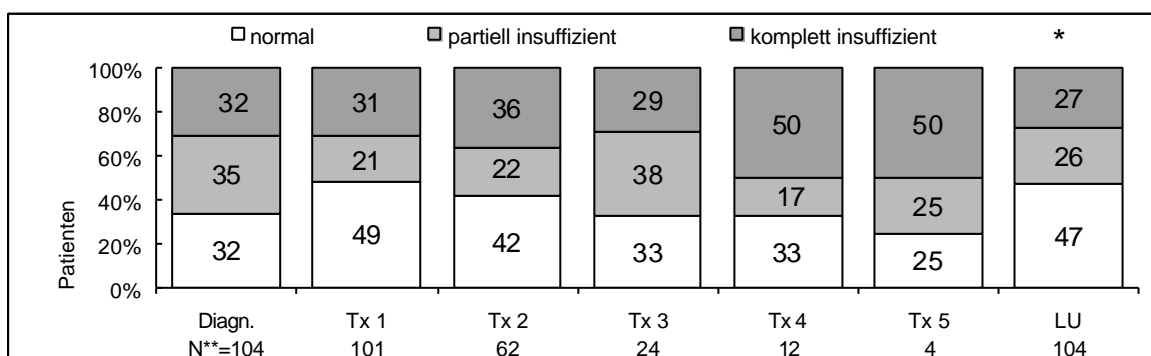
N, in der Reihenfolge IHG (Paarvergleiche) / Metopiron (Paarvergleiche); Cortisol (Basal und Peak nMol/L; AUC nMol/L/90 Min), 11-Desoxy-Cortisol (nMol/L) * $p < 0.05$ (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte), Therapiezeitpunkt vs Diagnose

Die qualitative Analyse klassifizierte die Ergebnisse wie folgt:

- Normale ACTH/Cortisol Achse: normaler Cortisol-Basalwert (08.00 h, >200 nMol/L) und normale Stimulation (>550 nMol/L) im IHG, bzw. 11-Desoxy-Cortisol >200 nMol/L im Metopiron-Test.
- Partielle Insuffizienz (keine Substitutionspflicht): normaler Cortisol-Basalwert, aber keine ausreichende Stimations-Antwort im IHG (der Metopiron Test allein erlaubt keine Definition einer partiellen Insuffizienz).
- Komplette Insuffizienz (Substitutionspflicht): erniedrigter Cortisol-Basalwert und ungenügende Stimulation im IHG, bzw. Metopiron-Test.

Bei Diagnose hatte je etwa ein Drittel der Patienten eine normale, partiell eingeschränkte oder eine vollständig insuffiziente Funktion der ACTH/Cortisol Achse (Abb.4.2). Bei einigen Patienten trat nach der ersten Therapie eine leichte Erholung ein. Nach den weiteren Therapieschritten nahm der Anteil von Patienten mit partiell und komplett insuffizienter ACTH/Cortisol Achse - bei kleiner werdender N-Zahl und wachsenden therapeutischen Problemen - stark zu. Bei der letzten Untersuchung war dann aber in der Gesamtgruppe die Funktion sogar signifikant besser als bei Diagnose, ein Effekt, der durch die leichte Verbesserung nach der ersten Therapie zustande kam und durch die spätere Verschlechterung bei einer relativ kleinen Patientenzahl statistisch nicht aufgehoben wurde. Entsprechend waren die verschiedenen Funktionsgruppen nach der ersten Therapie und bei der letzten Untersuchung statistisch nicht signifikant verschieden.

Abb. 4.2 ACTH/Cortisol Achse: Qualitative Analyse



* $p < 0.05$, LU, Letzte Untersuchung vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte) ** Die Gruppengröße ist unterhalb der Säulen angegeben Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Gruppengröße nach dem entsprechenden Therapieschritt

4.3.4.2 LH Sekretion

Die LH-Sekretion wurde anhand der LH-Werte des kombinierten LHRH/TRH-Testes analysiert. FSH-Werte waren nicht in ausreichender Zahl über den Gesamtzeitraum für eine

sinnvolle Auswertung vorhanden. Die Anzahl der zur Verfügung stehenden Daten geht aus Tab.12.10 und Tab.12.11 (Anhang) hervor. Die Berücksichtigung der primären Ovarialfunktion bei Frauen (prä-, postmenopausal) wird an entsprechender Stelle angegeben.

Die basale LH Konzentration sank mit zunehmender Zahl der Therapieschritte tendentiell, aber nicht signifikant ab (Tab.4.6). Der Stimulationswert war dagegen nach der 1. und 2. Therapie signifikant reduziert. Die weitere Reduktion nach den folgenden Therapieschritten war dann - bei zunehmend kleinerer Patientenzahl - im paarweisen Vergleich nicht mehr signifikant. Bei der letzten Untersuchung waren auch in der Gesamtgruppe die Stimulationswerte des LH signifikant kleiner als bei Diagnose.

Tab. 4.6 Basale und stimulierte LH-Werte im LHRH-Test

	Diagn.	Tx 1	Tx 2	Tx 3	Tx 4	Tx 5 ¹	LU
<i>N</i> ²	98	97	60	24	12	5	109
Basal	3,5	3,4	2,9	2,0	1,2	0,9	3,8
Peak	17,8	12,8*	11,6**	7,1	5,8	1,7	11,8*
AUC	811	683	558*	390	285	81	653

LH, Basal, Peak (E/L), AUC (E/L/60 Min); ¹ keine Signifikanzberechnung, da nur ein vergleichbares Datenpaar; ² Anzahl der Patienten; * p<0.05; ** p<0.01 jeweils Therapieschritt vs Diagnose; (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

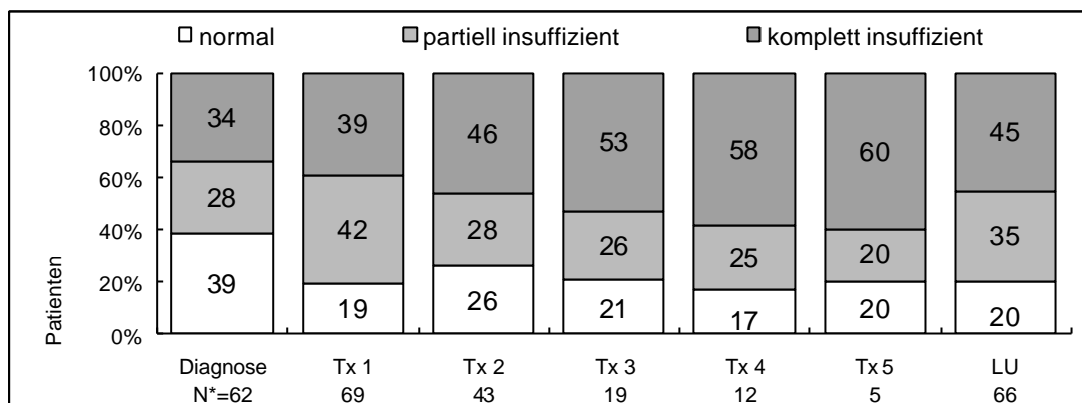
Für die qualitative Analyse wurden postmenopausale Frauen nicht berücksichtigt, da bei ihnen unter bestehender Hormonersatztherapie die Diagnose einer Gonadotropininsuffizienz nicht möglich war. Es wurde folgende Klassifikation angewendet:

- Normale Hypophysen-Gonaden Achse: LH basal (2-15 E/L) und stimuliert (>20 E/L) normal
- Partielle Insuffizienz: a) normale basale LH Konzentration, aber ungenügende Stimulation, oder b) erniedrigte basale LH Konzentration und normale Stimulation
- Komplette Insuffizienz: erniedrigte basale LH Konzentration und ungenügende Stimulation

Bereits vor Beginn der Therapie hatten 34% der Patienten eine komplette LH-Insuffizienz (Abb.4.3). Im Verlauf der Therapieschritte stieg der Anteil - bei kleiner werdender Gruppenstärke - auf zuletzt 60%. In der Gesamtgruppe hatte sich bei der letzten Untersuchung - verglichen mit der Ausgangssituation - der Anteil mit normaler LH Sekretion nahezu halbiert von 39% auf 20% der Patienten. Zwischen Männern und prämenopausalen Frauen bestand kein signifikanter Unterschied.

Abb. 4.3

LH Sekretion: Qualitative Analyse



* Die Gruppengröße ist unterhalb der Säulen angegeben Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Gruppengröße nach dem entsprechenden Therapieschritt

4.3.4.3 TSH-Schilddrüsen Achse (TSH-SD Achse)

Die TSH-SD Achse wurde mittels des TRH-Testes überprüft. Die periphere SD-Hormon-Konzentration konnte nicht für die quantitative Analyse benutzt werden, da ein häufiger Wechsel der Bestimmungsmethode während des langen Beobachtungszeitraumes eine Umrechnung der jeweiligen Werte unmöglich machte. Unberücksichtigt blieben Daten von Patienten mit primärer SD-Erkrankung (N=4) und von Patienten, die bereits bei Diagnose wegen einer sekundären Hypothyreose eine Thyroxin-Substitutionstherapie erhielten (N=3).

Der Median der basalen TSH Konzentration verringerte sich im Verlauf der kumulativen Therapie leicht von 1,4 auf zuletzt 1,0 mU/L. Die Veränderung war jedoch erst im Vergleich der letzten Untersuchung zur Diagnose signifikant. Im Gegensatz hierzu zeigte sich für die stimulierte TSH Konzentration eine deutliche und signifikante Reduktion durch die Therapie.

Tab. 4.7

Basale und stimulierte TSH-Werte im TRH Test

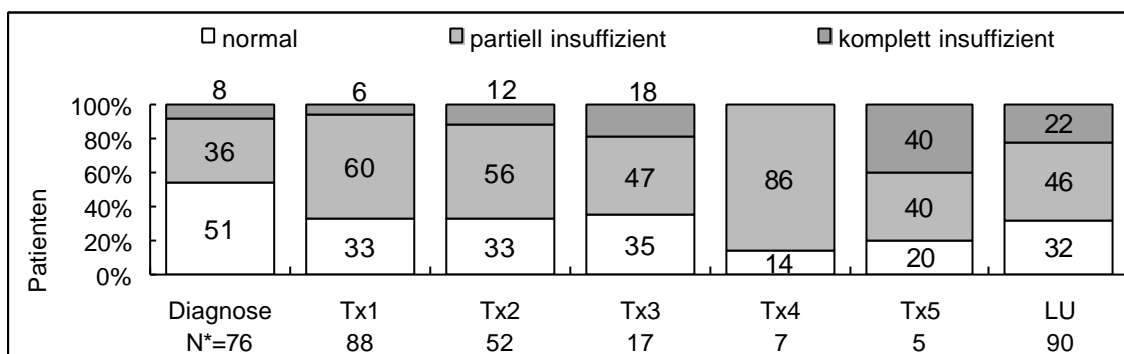
	Diagnose	Tx1	Tx2	Tx3	Tx4	Tx5	LU
N	69/70	81/82	50/48	16/16	6/6	4/4	84/85
Basal	1,4 (0,2-4)	1,1 (0,1-13)	1,0 (0,1-7,3)	0,8 (0,1-3)	0,8 (0,5-1,8)	0,7 (0,2-1,2)	1,0* (0,1-4,1)
Peak	7,4 (0,2-28)	5,7*** (0,2-35)	4,1*** (0,2-29)	3,9** (0,1-9,2)	1,8 (0,2-8,3)	2,5 (0,2-8,2)	4,2*** (0,1-23)

TSH (mE/L), N, für Basal/Peak, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,0001 (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

Die qualitative Analyse berücksichtigt die basale und die stimulierte TSH Konzentration. Patienten mit Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie bei sek. Hypothyreose wurden

eingeschlossen, solche mit primärer Störung der Schilddrüsenfunktion jedoch nicht. Der Anteil der Patienten mit normaler basaler und stimulierter TSH Sekretion nahm von initial 51% kontinuierlich auf zuletzt 32% der Patienten ab (Abb.4.4) und die der Patienten mit sekundärer Hypothyreose entsprechend zu. Durch die zum Teil sehr kleinen Patientenzahlen war jedoch keine der Veränderungen signifikant.

Abb. 4.4 Hypophysen-Schilddrüsen Achse: Qualitative Analyse

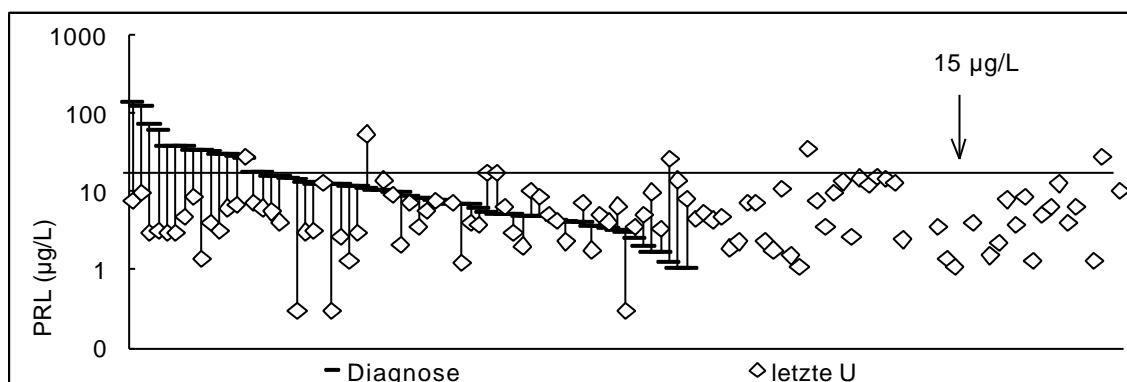


* Die Gruppengröße ist unterhalb der Säulen angegeben Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Gruppengröße nach dem entsprechenden Therapieschritt

4.3.4.4 Prolaktin

Die PRL-Sekretion wurde anhand der basalen und der TRH-stimulierten Werte analysiert. PRL-Werte lagen zum Zeitpunkt der Diagnose bei 73 Patienten vor (Prolaktin wurde erst seit 1978 bestimmt). Abb.4.5 zeigt die basale individuelle PRL Konzentration bei Diagnose und der letzten Untersuchung.

Abb. 4.5 Basale Prolaktin Konzentration bei Diagnose und letzter Untersuchung



PRL in logarithmischer Skala. Die Linie gibt den oberen Grenznormwert für Männer an, die Grenzlinie für Frauen (25 µg/L) wurde der Übersichtlichkeit wegen nicht eingetragen.

Statistisch war die basale PRL Konzentration (Median) bei Diagnose im Normbereich (Tab.4.8), jedoch hatten 14 Patienten (19%) erhöhte Werte. Die basale und die stimulierte PRL Konzentration wurden durch die 1. und die 2. Therapie gering, aber signifikant gesenkt. Eine weitere Reduktion durch die folgenden Therapieschritte war - bei kleiner werdender N-Zahl - nicht mehr signifikant. Bei der letzten Untersuchung war die Abnahme in der Gesamtgruppe - verglichen mit der initialen Konzentration - wieder signifikant.

Tab. 4.8 Basale und TRH-stimulierte Prolaktin Konzentration

	Diagnose	Tx1	Tx2	Tx3	Tx4	Tx5 ¹	Letzte U
<i>N</i>	73	80	51	19	12	5	104
Basal	8,3	5,2***	6,2**	8,8	2,4	2,6	4,8***
Peak	23	17,0***	17,8*	18,8	2,9	3	14,9***

¹ keine Signifikanzberechnung, da nur 1 Datenpaar. * p<0.01, ** p<0.001, *** p<0.001 (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

Die qualitative Klassifizierung erfolgte nach den basalen (08.00 h) Prolaktinkonzentrationen. Als normal wurden Konzentrationen zwischen 5 und 15 µg/L für Männer und 5 bis 25 µg/L für Frauen angenommen. Der Anteil hyper- und normoprolaktinämischer Patienten nahm konsekutiv ab, und der hypoprolaktinämischen Patienten entsprechend zu (Tab.4.9). Bei der letzten Untersuchung hatte sich der Anteil hypoprolaktinämischer Patienten nahezu verdoppelt.

Die Gruppe der 14 Patienten, die bereits bei Diagnose eine Hyperprolaktinämie hatten, unterschied sich von den normo- oder hypoprolaktinämischen Patienten weder betreffend der Tumorausdehnung noch der STH Konzentration. Eine initial vorhandene Hyperprolaktinämie hatte keine prospektive Bedeutung für die Therapieergebnisse oder die Zahl der notwendigen Therapieschritte.

Tab. 4.9 Prolaktinstatus bei Diagnose und im Verlauf der kumulativen Therapie

	Diagnose	Tx 1	Tx 2	Tx 3	Tx 4	Tx 5	Letzte U
<i>N</i>	73	80	18	19	12	5	104
Nomoprolaktinämie (%) ²	51	48	59	47	25	40	42
Hyperprolaktinämie (%)	21	49	37	37	17	-----	7
Hypoprolaktinämie (%)	28	4	4	16	58	60	51
p versus Diagnose ³		<0,03	ns	ns	ns	ns	<0,04

¹ Vorhandene Daten und Anzahl der Patienten; ² Prozent der vorhandenen Daten; ³ Wilcoxon-Test für gepaarte Werte

Eine Einschränkung aller vier Achsen des Hypophysenvorderlappens (der ACTH/Cortisol Achse, der Gonadotropine, des TSH und PRL) bestand zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bei 36 Patienten (31%). Bei 40 (35%) waren 3 HVL-Achsen komplett oder partiell insuffizient, bei 30 Patienten (26%) zwei Achsen, bei 11 (10%) eine Achse. Nur 1 Patienten (1%) der 115 Patienten hatten eine völlig normale Hypophysenfunktion, also weder komplette, noch partielle Insuffizienz irgend einer Achse. Kein Patient hatte einen Diabetes insipidus.

4.3.5 Glukosetoleranz

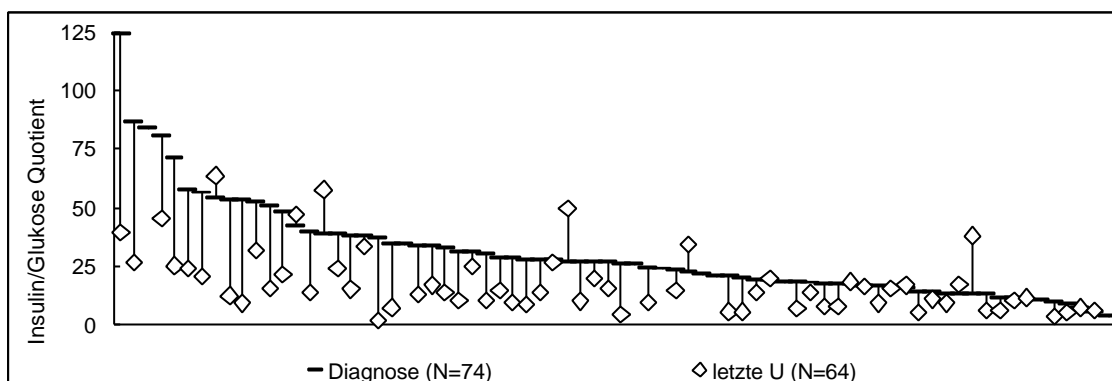
Der Median der Nüchternglukose-Konzentration wurde von initial 5,1 mMol/L (Tab.4.10) durch die erste Therapie signifikant auf 4,6 mMol/L gesenkt. Noch deutlicher war die Senkung der AUC der Glukose und des Insulins im oGTT, sowie des Insulin/Glukose-Quotienten durch die ersten Therapieschritte. Diese Veränderungen waren bei der letzten Untersuchung erhalten. Dazwischen liegende Therapieschritte erbrachten - bei kleiner werdender Fallzahl und durch die Auswahl Therapie-resistenter Patienten - zum Teil wieder schlechtere Werte. Die individuellen Insulin/Glukose-Quotienten bei Diagnose und der letzten Untersuchung sind in Abb.4.7 dargestellt.

Tab. 4.10 Glukose, Insulin und Insulin/Glukose Quotient während des oGTT

		Diagnose	Tx 1	Tx 2	Tx 3	Tx 4	Tx 5	Letzte U.
<i>N</i>		86/76/71	88/85/69	51/50/39	22/25/19	10/12/10	4/5/3	99/94/85
Glukose	Basal	5,1	4,6**	4,6	5,0	4,9	4,4	4,5**
	AUC	38,9	33,5**	32,9***	37,2	31,8	39,8	35,4**
Insulin	AUC	34391	22698***	18115***	22899*	24025	27255	1752***
I/G Quotient		26,3	17,6***	17,0***	13,7*	16,7*	14,0	15,2***

N Anzahl der Daten in der Reihenfolge *Glukose/Insulin-I/G Quotient*; I/G Quotient, Insulin (AUC oGTT)/Glukose (AUC oGTT) Quotient; Glukose basal (mMol/L), AUC Glukose (mMol/L/180 Min); AUC Insulin (mE/L/180 Min), alle Werte sind Medianwerte; der Übersichtlichkeit halber sind keine Bereichswerte angegeben. Alle Vergleich jeweiliger Untersuchungszeitpunkt vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte); Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus ausgeschlossen

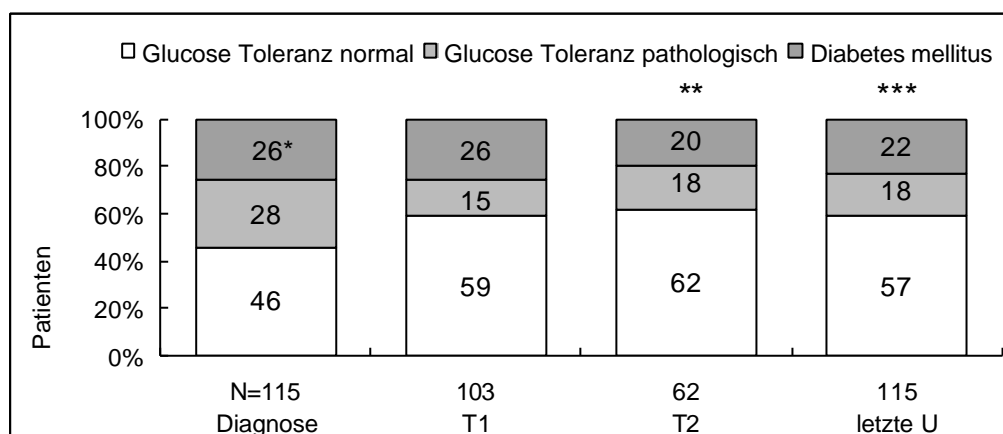
Abb. 4.6 Insulin/Glukose-Quotienten bei Diagnose und letzter Untersuchung



Insulin/Glukose Quotient (mE/mMol) der Patienten, für die beide Werte (Diagnose und letzte Untersuchung) zur Verfügung standen

Die qualitative Analyse (Abb.4.7) zeigt, daß der Anteil der Patienten mit normaler Glukosetoleranz nach der ersten Therapie von initial 46% auf 59% anstieg und bei der letzten Untersuchung bei 57% lag. Dazwischen liegende Therapieschritte bewirkten jeweils nur eine marginale Verbesserung.

Abb.4.7 Entwicklung der Glukosetoleranz während der kumulativen Therapie



* Prozent der jeweiligen Patientengruppe (s. Tab.4.2); ** $p < 0,05$; *** $p < 0,005$

Eine Korrelation zwischen der STH-Konzentration (MW des Profils) und dem Insulin/Glukose-Quotienten (als Maß der Insulinresistenz) war nur nach der 1. Therapie vorhanden ($R=0,4$; $p < 0,001$; $N=80$), auch wenn Patienten mit Octreotide als Ersttherapie ausgeschlossen wurden [$R=0,3$; $p < 0,02$; $N=63$]. Bei Diagnose oder der letzten Untersuchung bestand jedoch keine signifikante Korrelation.

4.4 Zusammenfassung

Der Anteil der Patienten in Teilremission, bzw. in Vollremission war nach kumulativer Therapie mit nur 54%, bzw. 41% unbefriedigend niedrig. Bei den Patienten mit mehr als 2

Therapieschritten war trotz meist fehlender Teilremission eine partielle bis komplette Insuffizienz der HVL-Funktion die Regel. Die bei der Akromegalie häufig gestörte Glukosetoleranz hatte sich in der Gesamtgruppe parallel zur Reduktion des STH-Exzesses deutlich gebessert und die Insulinresistenz hatte abgenommen. Die am schwierigsten behandelbaren Patienten hatten aber hiervon wenig oder nicht profitiert.

Diese Analyse konnte die Entwicklung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten im Laufe des langjährigen Beobachtungszeitraumes nicht berücksichtigen. Hierzu zählen die Fortschritte bei den mikrochirurgischen Operationstechniken und den Untersuchungsmethoden (CT, MRT) ebenso, wie die der medikamentösen Therapie mit Dopamin Agonisten (seit Anfang der 70er Jahre) und der Somatostatin Analoga (seit Anfang der 80er Jahre). Eine Analyse der einzelnen Therapiearten - Operation, medikamentöse Therapie, Bestrahlung - wird in den folgenden Kapiteln durchgeführt. Im Kapitel „Operative Therapie“ wird auch versucht werden die Therapieergebnisse verschiedener Zeiträume miteinander zu vergleichen.

5-Operative Therapie

5.1 Einleitung und Fragestellung

Es wurden 94 Patienten operiert. Die Operationsergebnisse wurden analysiert nach den Kriterien der STH-Senkung, des Erhalts der HVL-Funktion und der Verbesserung der Glukosetoleranz. Untergruppen wurden gebildet zur erweiterten Analyse folgender Fragestellungen:

- Vergleich der Ergebnisse einer Klinik mit spezieller Erfahrung in der Hypophysenchirurgie mit denen einer Gruppe nicht-spezialisierter Kliniken,
- Entwicklung der Therapieergebnisse während des Erfassungszeitraumes.

5.2 Patienten, Gruppenbildungen

5.2.1 Spezialisierte Klinik-A und Kliniken-B

In der Klinik-A wurden 52 und in den neun, nicht spezialisierten Kliniken-B wurden insgesamt 42 Patienten operiert (Tab.5.1). Alle Patienten der Klinik-A wurden von demselben Neurochirurgen operiert. In den einzelnen, nicht spezialisierten Kliniken wurden 42 Patienten von 14 Neurochirurgen operiert. Ein Neurochirurg operierte im Median 2 Patienten (Bereich 1-11).

5.2.2 Ergebnisse vor 1980 und nach 1980

34 Patienten wurden bis einschließlich 1979 und 60 Patienten seit 1980 gesehen (Tab.5.1). Die erste Operation wurde 1949 und die letzte erfaßte Operation 1998 durchgeführt. Die Zahl der für den jeweiligen (paarweisen) Vergleich zur Verfügung stehenden Daten geht aus den einzelnen Tabellen und Abbildungen hervor.

Tab. 5.1 Charakteristika der operierten Patienten

Therapie vor Operation			Therapieort		
Radiatio	3 (2) ¹	3%	Klinik-A	52	55%
Dopamin Agonisten	5	5%	Kliniken-B	42	45%
Octreotide	27	29%			
Therapie nach Operation ²			Operations Jahr		
keine	64(3) ¹	68%	1960-1979	34	36%
Re-Operation transsphenoidal	5	5%	1980-1998	60	64%
Re-operation transkranial	1	1%			
Radiatio	14	15%			
Dopamin Agonisten	10	11%			
Octreotide	6	6%			
Art der Operation			Tumor Klassifikation		
transsphenoidale OP	86	92%	Mikroadenom	12	13%
transkraniale OP	8	8%	Makroadenom	82	87%
Geschlecht			Tumor Ausdehnung (N=77) ³		
Frauen	54	57%	extrasellär	41	53%
Alter (Jahre) Bereich	48,4 (20,4-71,2)		suprasellär	32	42%
Männer	40	43%	parasellär	27	35%
Alter (Jahre) Bereich	44,2 (7,1-74,9)		invasiv	37	48%
Alter					
Alter > 50 Jahre	31	32%			

¹ In Klammern Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten. Deren Daten gehen nicht in die statistischen Vergleiche ein. ² Die Gesamtzahl der Therapien nach Operation überschreitet die Zahl der Patienten, da einige Patienten postoperativ mehrere Therapien erhielten. ³ Klassifikation nach Wilson (57). Die Prozentzahlen ergänzen sich zu mehr als 100%, da einzelne Tumore in mehr als eine Kategorie gehören können

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Wachstumshormon

5.3.1.1 Ergebnisse in der Gesamtgruppe

Durch die Operation wurde die basale STH Konzentration von 21,7 auf 3,4 µg/L (4,2%), der Mittelwert des Profils von 20,4 auf 2,5 µg/L (11,8%) und der Nadir des oGTT von 14,0 auf 1,2 µg/L (8,8%) gesenkt (Tab.5.2). Bei 83% der Patienten wurde eine mindestens 50%ige Reduktion des Profil-Mittelwertes erzielt. Die härteren Kriterien der Teilremission und der Vollremission erreichten jedoch weit weniger Patienten (51% bzw. 46%). Nach Ausschluß der Patienten mit Octreotide-Vorbehandlung oder mit einem Mikroadenom, erreichten 27/57 (47%) eine Teil- und 20/53 (38%) eine Vollremission. Nach Ausschluß aller Patienten mit wie auch immer gearteter Vorbehandlung, waren dies 22/49 (45%), bzw. 16/47 (34%).

Tab. 5.2 STH Konzentration prä- und postoperativ (Profil und oGTT)

		Diagnose		Post-Op		p vs Diagnose	N
Profil (N=87/91)	MW	20,4	(2,4-2306)	2,5	(0,3-322)	<0,0001	(84) ¹
	Nadir	14,4	(1,5-781)	1,1	(0,2-292)	<0,0001	
	Pat. mit MW <2,5 ²	----		51%		----	
	Pat. mit Nadir (Profil) <1,0 ²	----		50%		----	
	Pat. mit MW<50% ²	----		83%		----	
oGTT (N=79/83)	Nadir	14,0	(1,4-500)	1,2	(0,3-312)	<0,0001	(75) ¹
	AUC	3600	(380-90000)	375	(54-67110)	<0,0001	
	Pat. mit Nadir <1,0 ²	----		46%		----	
	(N=87/91) Basal ³	21,7	(2,3-703)	3,4	(0,3-435)	<0,0001	(84) ¹

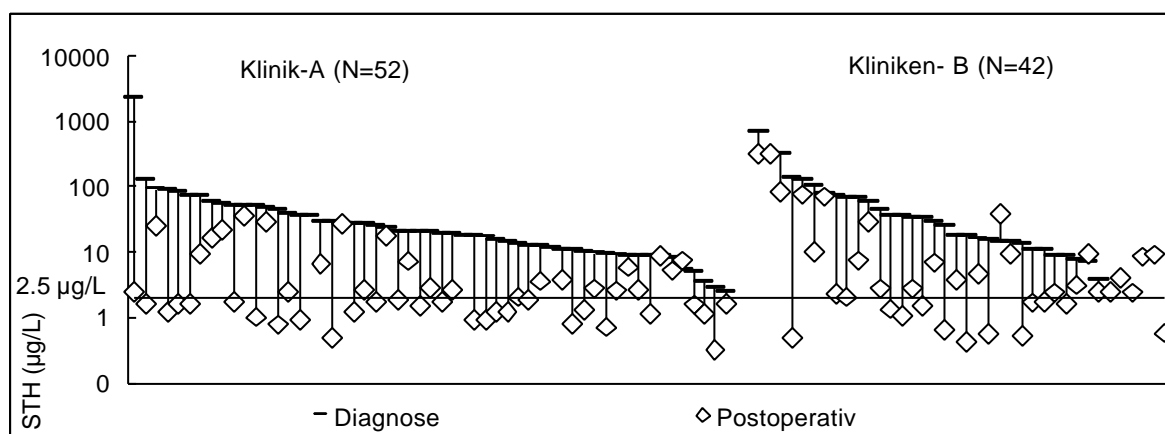
STH MW, Nadir (µg/L), AUC (µg/L/180 Min); N = Anzahl bei *Diagnose/postoperativ*; ¹ In Klammern Zahl der Datenpaare im Wilcoxon-Test; ² Anteil der Patienten, die das angegebene Therapieziel erreichten; ³ Basal: Mittelwert aus 0800 Uhr Konzentration des Profils und des oGTT

5.3.1.2 Gruppenvergleiche

5.3.1.2.2 Spezialisierte Klinik-A und Kliniken-B

Diese Patienten-Gruppen unterschieden sich präoperativ nicht signifikant in der STH Konzentration (MW des Profils, Nadir und AUC des oGTT), der suprasellären Tumor-Ausdehnung, dem Geschlecht und Alter. Die Patientenzahlen waren etwa vergleichbar. Patienten der Klinik-A hatten ungünstigere Ausgangsbedingungen in Hinblick auf einzelne Tumorparameter: 52% invasive Adenome, 67% extrasellär und 44% parasellär, verglichen mit 29% invasiv, 34% extrasellär und 22% parasellär der Kliniken-B ($p < 0,02$, $< 0,01$ und $< 0,05$). Die Operationsergebnisse der individuellen Patienten sind in Abb.5.1 graphisch dargestellt.

Abb. 5.1 STH Konzentration prä- und postoperativ, Klinik-A und Kliniken-B



STH in logarithmischer Skala, individuelle MW des 6-h Profils; 2.5 µg/L, Grenzwert für eine Teilremission

Die quantitative Auswertung ist in Tab.5.3 zusammengefaßt. Die Ergebnisse der Klinik-A sind - trotz ungünstigerer Tumorgroße - signifikant besser, als die der Kliniken-B. So erreichten 59% der Patienten in Klinik-A eine Teilremission gegenüber 41% in den Kliniken-B und 61% eine Vollremission in Klinik-A gegenüber 27% in den Kliniken-B (Teilremission: Odds ratio: 2,1; χ^2 3,2; $p=0,05$ bzw. Vollremission: Odds ratio: 4,2; χ^2 9,46; $p<0,01$ in der Klinik-A vs Kliniken-B). Der grössere Unterschied zwischen den Teil- und Vollremissionen in den Kliniken-B weist ebenfalls auf das ungünstigere Ergebnis der Kliniken-B hin (weniger Patienten mit Teilremission erreichten gleichzeitig auch das Kriterium der Vollremission). Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung hatten sich die Ergebnisse einander angeglichen und es waren keine signifikanten Unterschiede mehr vorhanden. Hierzu waren jedoch in den Kliniken-B bei 55% der Patienten (23/42) zusätzliche postoperative Therapieschritte notwendig geworden, aber nur bei 21% (11/52) der Klinik-A.

Tab. 5.3 Operations-Ergebnisse: Vergleich der Klinik-A (A) mit den Kliniken-B (B)

		Diagnose				Postoperativ			
		N (A/B)	A	B	p^2	N (A/B)	A	B	p^2
Profil	MW	52/35	18,7	33,3	ns	49/42	1,8	2,9	<0,05
	Nadir	52/35	11,9	18,4	<0,05	49/42	0,9	2,1	<0,05
	Pat. mit MW <2,5 ¹						59%	41%	<0,05
	Pat. mit STH <50% ¹						88%	77%	
oGTT	Nadir	49/30	13,2	15,8	ns	46/37	0,7	3,3	<0,001
	AUC	49/30	94,4	155,7	ns	46/37	4,9	16	<0,001
	Pat. mit Nadir <1,0 ¹		----	----			61%	27%	<0,005

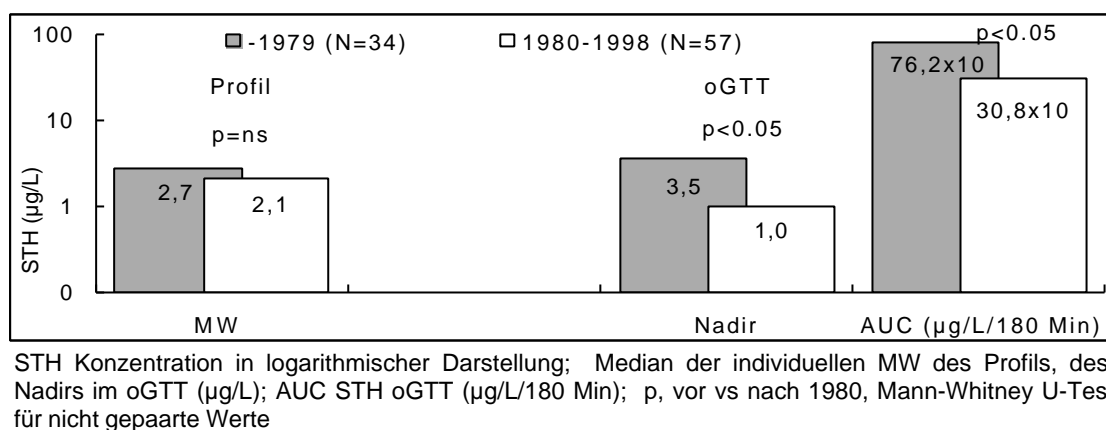
¹ der Prozentsatz der Patienten, die das angegebene Therapieziel erreichten; STH MW, Nadir ($\mu\text{g/L}$); AUC ($\mu\text{g/L/180 Min}$); ² Vergleich der Kliniken: Mann-Whitney U-Test für nicht gepaarte Werte

5.3.1.3 Ergebnisse vor 1980 und seit 1980

Die beiden Gruppen unterschieden sich präoperativ nicht signifikant in der STH Konzentration (Profil-MW, Nadir, AUC des oGTT), der suprasellären Tumor-Ausdehnung und dem Geschlecht. Die vor 1980 operierten Patienten waren etwas jünger (38,5 vs 46,1 Jahre; $p<0,05$), hatten seltener invasive Adenome (15% vs 53%, $p<0,01$) und seltener eine paraselläre Ausdehnung (3% vs 43%; $p<0,002$). Dennoch waren ihre Operationsergebnisse weniger gut, als die der nach 1980 operierten Patienten (Abb.5.2). Der Unterschied war signifikant für Nadir- und AUC des oGTT, verfehlte jedoch die Signifikanz für den Mittelwert des Profils.

Abb. 5.2

Postoperative STH Werte vor und nach 1980



Tab.5.4 vergleicht die Ergebnisse der Klinik-A mit denen der Kliniken-B für die beiden Zeiträume. Die bereits vorher guten Ergebnisse der Klinik-A verbesserten sich nach 1980 nur wenig und nicht signifikant (AUC des oGTT), die der Kliniken-B verbesserten sich signifikant (Nadir- und AUC des oGTT, nicht MW des Profils). Eine Vollremission wurde in Klinik-A vor 1980 und seit 1980 in 47% und 69% erzielt und in den Kliniken-B in 14% und 35% der Patienten.

Tab. 5.4

Operationsergebnisse vor und seit 1980 in Klinik-A und Kliniken-B

			N	-1979	1980-1998	p ²
Klinik-A	Profil	MW	17/32 ¹	2,3 (0,5-19)	1,8 (0,3-25)	ns
Kliniken-B	Profil	MW	17/25	6,9 (0,5-76)	2,5 (0,4-322)	ns
Klinik-A	oGTT	Nadir	17/29	1,3 (0,3-35)	0,7 (0,3-14,5)	ns
		AUC		343 (72-13775)	227 (56-3647)	ns
Kliniken-B	oGTT	Nadir	14/23	12,2 (0,3-76)	1,5 (0,2-311,6)	<0,02
		AUC		2926 (54-22005)	456 (90-67110)	<0,05

STH: MW, Nadir (µg/L), AUC oGTT (µg/L/180 Min) ¹ Anzahl der Patienten für Gruppen -1979 und 1980-98; ² Vergleich der Zeiträume Mann-Whitney U-Test für nicht gepaarte Werte

Zusammenfassung

Insgesamt wurde nur bei knapp der Hälfte aller Patienten nach der Operation eine Vollremission erzielt. Trotz einer schlechteren Ausgangssituation hatte die spezialisierte Klinik-A bessere Erfolge als die nicht-spezialisierten Kliniken-B. Nach 1980 verbesserten sich die Ergebnisse. Dies war ausgeprägter bei den Kliniken-B, die dennoch die guten Ergebnisse der Klinik-A nicht erreichten.

5.3.2 Hypophysenfunktion

Die Veränderungen der Hypophysenfunktion durch die Operation wurden sowohl für die Gesamtgruppe der Patienten, wie auch getrennt für die Klinik-A und die Kliniken-B analysiert. Ein Vergleich der Ergebnisse vor und seit 1980 war nur für die Hypophysen-Nebennieren-Achse möglich, da für die Gonadotropine, das TSH und das Prolaktin nicht genügend Daten aus der frühen Zeit zur Verfügung standen.

5.3.2.1 Gesamtgruppe

Hypophysen-Nebennieren-Achse

Die basale Cortisol Konzentration war postoperativ von der Konzentration bei Diagnose nicht signifikant verschieden (263 nMol/L Median, Bereich 28-749 und 306 nMol/L Bereich 28-748, Wilcoxon-Test für gepaarte Werte, N=67). Wegen der Verschiedenheit der angewandten Teste prä- und postoperativ (32 auswertbare IHG und 12 Metopiron-Teste vor, 71 und 8 nach der Operation) wurden die Ergebnisse ausschließlich qualitativ nach den in (4.3.4.1) definierten Kriterien analysiert. Tab.5.5 zeigt, daß sich der jeweilige Anteil der Patienten mit normaler Achse, bzw. partieller oder kompletter Insuffizienz durch die Operation nicht signifikant verändert hatte.

Präoperativ wurde 38 mal im IHG keine ausreichende Hypoglykämie erreicht. Bei 32 dieser Patienten war der Test postoperativ verwendbar. Die Analyse dieser Untergruppe ergab jetzt einen prinzipiell gleichen Anteil an partiell und komplett insuffizienter ACTH/Cortisol Achse, wie in der Gruppe mit sowohl prä-, wie auch postoperativ verwendbaren Testen (letzte Spalte in Tab.5.5; keine signifikante Differenz zur Gruppe der Patienten mit ausreichender Hypoglykämie auch bei Diagnose, Mann-Whitney U-Test für nicht-gepaarte Werte).

Tab. 5.5 Funktion der ACTH/Cortisol Achse: IHG und Metopiron-Test.

	Diagnose ¹	Post-op ¹	Post-op (gesamt)	Pat. mit IHG, Post-op ²
IHG und Metopiron-Test (N)	44	41	79	32
normal	17 (39)	19 (43)	36 (46)	15 (47)
part. insuff.	13 (30)	4 (10)	16 (20)	10 (31)
insuffizient	14 (32)	18 (44)	27 (34)	7 (22)

¹ Nur Patienten mit sowohl prä-, und postoperativ verwertbarem IHG. ² postoperative IHG für Patienten die nur postoperativ den geforderten Glukose-Nadir erreichten. In Klammern Prozent der Gesamtgruppe;

Eine Substitutionspflicht bestand bei 23/78 (29%) Patienten, die sowohl prä- als auch postoperativ eine ausreichende Hypoglykämie erreichten. Postoperativ hatten 11 dieser 23

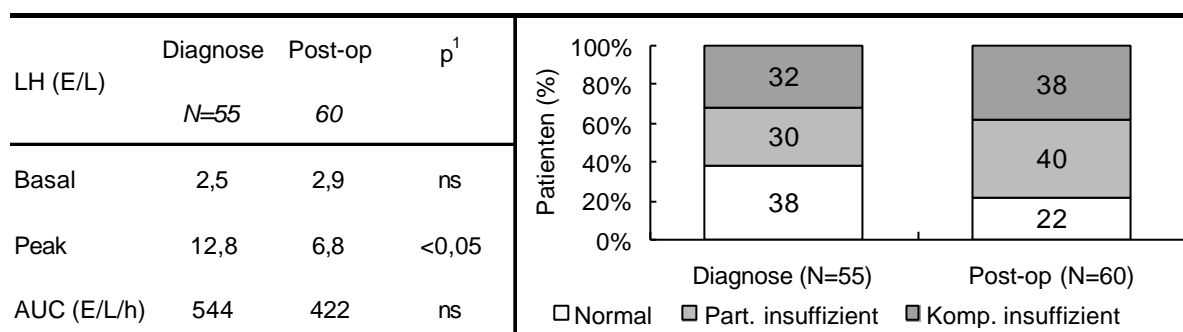
Patienten eine normale ACTH/Cortisol Achse. Andererseits wurden 15 (27%) der 55 Patienten ohne Substitutionspflicht bei Diagnose postoperativ neu substituierungspflichtig. Damit waren initial 23/78 (29%) und postoperativ 27/78 (35%) substituierungspflichtig für Hydrocortison. (Unterschied nicht signifikant).

Hypophysen-Gonaden Achse

Es standen Daten aus 72 präoperativen und 83 postoperativen LHRH-Testen zur Verfügung. FSH Werte waren nicht in ausreichender Zahl für eine sinnvolle Analyse vorhanden. Daten postmenopausaler Frauen wurden nicht berücksichtigt. Der Anteil an Männern, sowie prä- und postmenopausaler Frauen war bei Diagnose und postoperativ vergleichbar (37%, 22%, und 41% bzw. 40%, 25%, und 35% für prä-, postmenopausale Frauen bzw. Männer).

Die basale LH Konzentration änderte sich durch die Operation nicht. Der LH Peak nach LHRH Stimulation war dagegen postoperativ signifikant reduziert (Tab.5.6). In der qualitativen Analyse (nach den Kriterien in 4.3.4.2) ergab sich mit präoperativ 22, 16, bzw. 17 und postoperativ 13, 24 und 23 Patienten mit normaler oder partiell, bzw. komplett insuffizienter LH-Sekretion keine signifikante Differenz (Prozentwerte Abb.5.4).

Tab. 5.6 u. Abb. 5.4 LH im LHRH-Test: Quantitative und qualitative Analyse



Die Analyse erfolgte ohne postmenopausale Frauen. ¹ Post-op vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

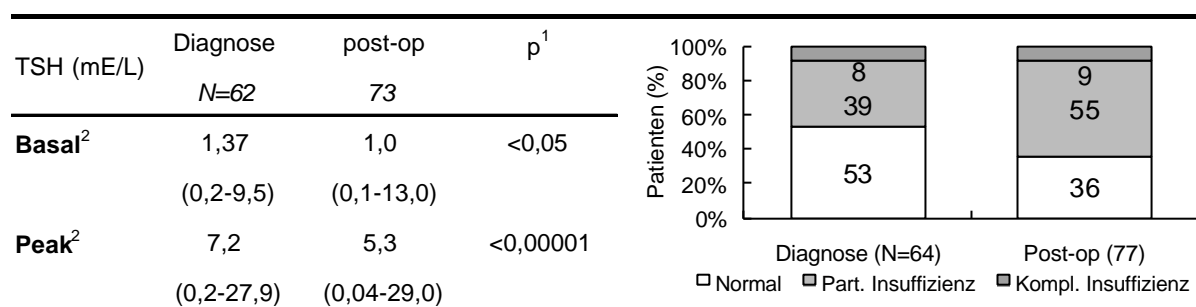
Analysiert man auch hier den Status der Substitutionspflichtigkeit an Hand vergleichbarer Datenpaare (ohne postmenopausale Frauen), so war bei Diagnose 16/52 (30%), postoperativ 18/52 (35%) substituierungspflichtig für Gonadenhormone. Eine Verschlechterung der initial intakten LH Funktion trat postoperativ bei 8/36 (22%) initial nicht substituierungspflichtigen Patienten auf. Bei 6/16 Patienten mit vorbestehender Substitutionspflicht konnte diese nach Operation beendet werden.

Hypophysen-Schilddrüsen Achse

Es standen Daten aus 68 präoperativen und 79 postoperativen TRH-Testen zur Verfügung. Sechs Patienten schieden aus der Analyse aus (primäre Störung der Schilddrüsenfunktion [N=4], bzw. Thyroxin-Therapie bei Diagnose [N=2]). Die quantitative Auswertung benutzte ausschließlich die TSH Werte des TRH-Testes. Eine mehrfache Umstellung des TSH Assays im Laufe der Beobachtungszeit wurde durch Umrechnung auf den zuletzt verwendeten Assay berücksichtigt. Dies war für die peripheren Schilddrüsenhormone nicht möglich. Deren Werte gehen jedoch in die qualitative Analyse ein.

Der basale und stimulierte Medianwert des TSH waren bei Diagnose normal, postoperativ jedoch signifikant reduziert (Tab.5.7). In der qualitativen Analyse hatten 34 Patienten bei Diagnose eine normale Schilddrüsenfunktion, postoperativ jedoch nur noch 27 Patienten. (Prozentwerte Abb.5.5).

Tab. 5.7 u. Abb. 5.5 TSH (Basal, Peak) im TRH-Test: Quantitative und qualitative Analyse



¹ Post-op vs Diagnose, Wilcoxon-Test für gepaarte Werte; ² TSH, Basal, Peak: Median, mE/L, (Bereich)

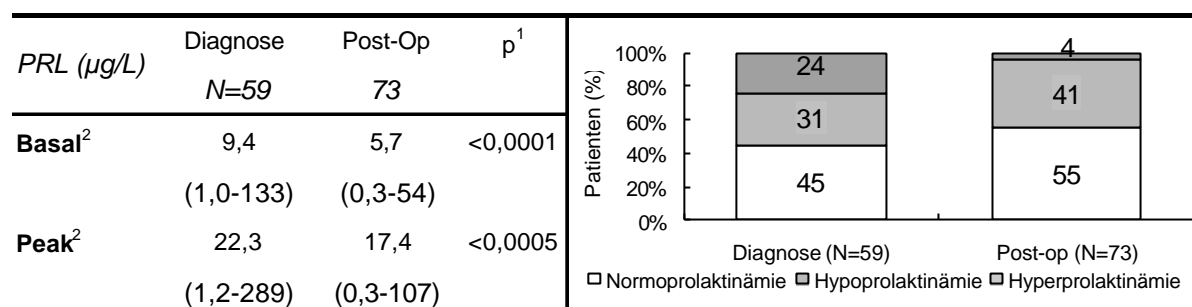
Bei Diagnose waren 5/64 (8%) Patienten substitutionspflichtig für L-Thyroxin bei sekundärer Hypothyreose. Postoperativ waren dies 7/73 (9%) Patienten. Vier von 59 (7%) Patienten mit initial erhaltener TSH Funktion wurden postoperativ substitutionspflichtig, während umgekehrt 2 Patienten ihre Thyroxin Substitution beenden konnten.

Prolaktin

Es standen Daten von 59 Patienten bei Diagnose und 73 Patienten postoperativ zur Verfügung. Postoperativ waren sowohl der Median-Wert des basalen Prolaktins, wie auch die Prolaktin Reaktion auf TRH signifikant reduziert (Tab.5.8). In der qualitativen Analyse sank die Zahl der Patienten mit Hyperprolaktinämie von 14 auf 3 und die Zahl der Patienten mit Hypoprolaktinämie stieg von 18 auf 30 an. Siebenundzwanzig Patienten hatten bei Diagnose und 40 Patienten postoperativ eine Normoprolaktinämie (Prozentwerte in Abb. 5.6). Die basale PRL Konzentration korrelierte präoperativ weder mit dem MW des STH-

Profils, noch mit der Tumorausdehnung (Grad, Stadium). Weiterhin bestand keine Korrelation zwischen der präoperativen PRL Konzentration einerseits und den operativ erreichten STH- oder PRL-Werten andererseits.

Tab. 5.8 u. Abb. 5.6 PRL (Basal, Peak) im TRH -Test: Quantitative und qualitative Analyse



¹ postoperativ vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte); ² PRL Basal, Peak, [$\mu\text{g/L}$, Median, (Bereich)]

5.3.2.2 Gruppenvergleiche

5.3.2.2.1 Klinik-A gegen Kliniken-B

Hypophysen-Nebennieren-Achse

Die Funktion der ACTH/Cortisol Achse war zwischen den Patienten der Klinik-A und der Kliniken-B weder bei Diagnose noch postoperativ signifikant verschieden (normale Funktion Klinik-A bzw. Kliniken-B bei Diagnose: 46,2% [24/52] bzw. 50% [21/42] und postoperativ: 57,7% [30/52] bzw. 40,5% [17/42]). Bei Operation in den Kliniken-B wurden später mehr zusätzliche Therapieversuche notwendig als nach Operation in Klinik-A. Daher kam es bei diesen Patienten bis zur letzten Untersuchung zu einer stärkeren Einschränkung der ACTH/Cortisol Achse. (Klinik-A: 28 postoperative Therapien, davon 3 Operationen und 5 Bestrahlungen Kliniken-B: 49 postoperative Therapien, davon 8 Operationen und 13 Bestrahlungen.). Entsprechend war die Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Hydrocortison Substitutionstherapie für Patienten der Kliniken-B bei der letzten Untersuchung um das 2,3 fache höher als für Patienten der Klinik-A (62% [26/42] vs 40% [21/51], Odds ratio 2,3; χ^2 3,99; $p < 0,05$).

Hypophysen-Gonaden-Achse

Patienten der Klinik-A und der Kliniken-B hatten bei Diagnose gleiche Anteile mit normaler LH Funktion (35% bzw. 42%). Postoperativ war der jeweilige Anteil in gleicher Weise gesunken auf nunmehr 20% bzw. 24%. Die Differenzen zwischen den Kliniken waren nicht signifikant.

Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

In der Klinik-A und den Kliniken-B hatten bei Diagnose vergleichbare Anteile der Patienten eine normale Schilddrüsenfunktion (52% bzw. 45%). Postoperativ war der jeweilige Anteil in vergleichbarer Weise gesunken auf nunmehr 38% bzw. 33%. Die Differenz zwischen den Kliniken war nicht signifikant.

Prolaktin

Zwischen der Klinik-A und den Kliniken-B bestanden keine signifikanten Unterschiede für die basale und TRH stimulierten PRL Konzentration bei Diagnose und postoperativ.

5.3.2.2 Operationen vor 1980 und seit 1980

Hypophysen-Nebennieren-Achse

Patienten die vor 1980 operiert wurden, hatten schon bei Diagnose signifikant seltener eine normale ACTH/Cortisol Achse als Patienten der Jahre nach 1980 (normale ACTH/Cortisol Achse: 8/34 [24%] vs 37/60 [62%], Odds ratio 3,2; χ^2 5,2; $p < 0,03$). Die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der ACTH/Cortisol Achse im früheren Operationszeitraum war um das 3-fache höher als bei späterer Operation (substitutionspflichtig 18/34 [53%] bzw. 20/60 [33%], Odds ratio 3,0; χ^2 5,4; $p < 0,02$).

Wie bereits erwähnt, standen aus der Zeit vor 1980 nicht genügend Daten für einen Vergleich der Hypophysen-Gonaden- und Schilddrüsen-Achse, sowie des Prolaktins zur Verfügung.

Zusammenfassung

Ungeachtet einer schweren Einschränkung bei einzelnen Patienten, bewirkte die Operation in der Gesamtgruppe nur eine geringe Verschlechterung der Hypophysenfunktion. Die Klinik-A operierte mit Bezug auf die ACTH/Cortisol Achse schonender als die Kliniken-B, bei deren Patienten zusätzliche postoperative Therapieschritte die Hypophysenfunktion weiter einschränkten. Hinsichtlich der LH-, TSH- und der PRL-Sekretion unterschieden sich dagegen die Klinik-A und die Kliniken-B nicht. Die initiale Prolaktin-Konzentration korrelierte weder mit der Tumorausdehnung, noch der prä- oder postoperativen STH-Konzentration.

5.3.3 Glukosetoleranz

5.3.3.1 Gesamtgruppe

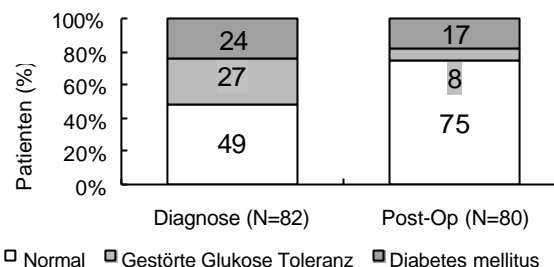
Die basale Glukose-Konzentration des oGTT, die AUC der Glukose und des Insulins, sowie der Insulin/Glukose-Quotient (Tab.5.9) waren alle postoperativ signifikant niedriger als bei Diagnose. Abb.5.7 zeigt den jeweiligen Anteil der Patienten mit normaler und pathologischer

Glukosetoleranz bzw. manifestem Diabetes mellitus. Postoperativ stieg der Anteil der Patienten mit normaler Glukosetoleranz von 49% auf 75%.

Tab. 5.9 und Abb. 5.7 Glukose, Insulin und Insulin/Glukose Quotient des oGTT

Quantitative und qualitative Analyse

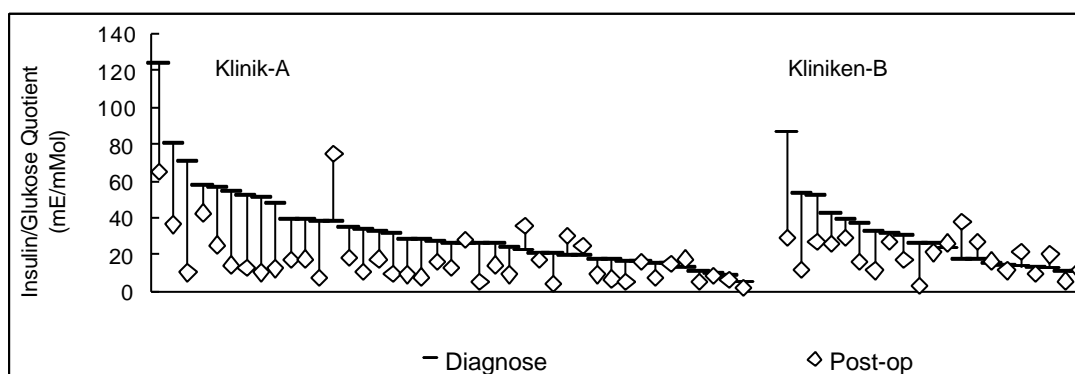
N	Diagnose		Post-Op		p ¹
	62/57/56	70/66/64			
Glukose ²	Basal ³	4,9	4,4		<0,0001
	AUC	1292	1037		<0,0001
Insulin ²	AUC	31274	18116		<0,0001
I/G Quotient ²		26,5	16,8		<0,0001



N Anzahl in der Reihenfolge Glukose, Insulin, Insulin/Glukose Quotient; ¹ Wilcoxon-Test für gepaarte Werte ² Glukose (mMol/L), AUC (mMol/L/180 Min); Insulin AUC (mE/L/180 Min), Insulin/Glukose Quotient (mE/mMol), jeweils Mediane; ³ Nüchtern Glukose (08.00 h); Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus ausgeschlossen. In die qualitative Analyse gehen auch Patienten mit Diabetes mellitus bei Diagnose ein

Abb. 5.8 zeigt die individuellen Insulin/Glukose-Quotienten vor und nach der Operation. Die Verbesserung der Insulin Sensitivität (Abnahme des Insulin/Glukose Quotienten) war am stärksten bei hohem präoperativem Quotienten. Die STH Konzentration bei Diagnose korrelierte weder mit der Glukose Toleranz (normale, gestörte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus), noch mit dem Insulin/Glukose Quotienten (Rang-Korrelationskoeffizient nach Pearson). Postoperativ korrelierte jedoch die STH Konzentration (AUC oGTT) signifikant, wenn auch schwach mit der Glukosetoleranz ($R=0,3$; $p<0,01$, $N=83$) und dem Insulin/Glukose Quotienten ($R=0,3$; $p<0,01$, $N=76$).

Abb. 5.8 Individuelle Insulin/Glukose-Quotienten bei Diagnose und postoperativ



Insulin/Glukose Quotient (mE/mMol) der Patienten, für die beide Werte zur Verfügung standen; Patienten mit Diabetes mellitus ausgeschlossen

5.3.3.2 Vergleich der Klinik-A mit den Kliniken-B

Patienten der Klinik-A profitierten mehr als Patienten der Kliniken-B. Vor der Operation bestand kein signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit normaler Glukosetoleranz (46% bzw. 53%). Postoperativ war der Anteil in Klinik-A 81% ($p < 0.02$ vs präoperativ) und in den Kliniken-B 66% (ns vs präoperativ, Wilcoxon-Test für gepaarte Werte). Die Unterschiede zwischen Klinik-A und Kliniken-B waren signifikant mit $p < 0,05$; Mann-Whitney U-Test für nicht-gepaarte Werte).

Zusammenfassung:

Die operative Senkung der STH Konzentration führte in beiden Gruppen zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz, die in der spezialisierten Klinik-A - entsprechend der dort besseren STH-Senkung - ausgeprägter war.

5.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Die Operation brachte nur knapp die Hälfte aller Patienten in eine Vollremission. Trotz einer ungünstigeren Ausgangssituation bezüglich der Tumorgroße hatte die spezialisierte Klinik-A bessere Erfolge, als die nicht-spezialisierten Kliniken. Nach 1980 verbesserten sich die Ergebnisse. Relativ gesehen war dies bei den Kliniken-B stärker, als bei der Klinik-A, ohne daß deren gute Ergebnisse jedoch erreicht wurden. In der Gesamtgruppe bewirkte die Operation eine nur mäßige Einschränkung der Hypophysenfunktion. Trotz ungünstigerer Ausgangssituation operierte die Klinik-A in Beziehung auf die HVL-Funktion schonender, als die Kliniken-B. Diese Analyse bestätigt die insgesamt unbefriedigenden Ergebnisse der operativen Therapie der Akromegalie. Sie unterstreicht die Vorteile der Operation in einer Klinik mit spezieller Erfahrung in der Hypophysenchirurgie.

6-Präoperative Octreotide Therapie

6.1 Einleitung und Fragestellung

Die initiale Höhe der STH Konzentration und die Größe des Hypophysentumors sind wichtige Determinanten des operativen Erfolges. Dieses Kapitel beschreibt den Versuch, durch das Somatostatin Analogon Octreotide die STH Konzentration präoperativ zu senken und das Tumorumfang zu verkleinern. Weitere erwartete - aber hier nicht analysierte - Vorteile waren perioperative Risikoverminderung durch Besserung des Glukose-Stoffwechsels und Verringerung der Weichteilschwellungen im Larynx und Mundbereich mit erleichterter Intubation. Für die Analyse wurden folgende Erfolgskriterien definiert: 1) Reduktion der STH Konzentration um mindestens 50% und 2) Reduktion des Tumorumfangs um mehr als 20% (58). Das Ausmaß der STH Senkung durch Octreotide einerseits und Operation andererseits wurden verglichen, ebenso wie die jeweiligen Folgen für die HVL-Funktion und die Glukosetoleranz. Überprüft wurde auch der prädiktive Wert einer Somatostatinrezeptor Szintigraphie (Octreoscan®) für den Octreotide Effekt auf die STH Konzentration und das Tumorumfang.

6.2 Patienten und Methodik

Eine präoperative Octreotide Therapie wurde bei 28 Patienten durchgeführt, von denen 25 ein Makroadenom hatten. Die individuellen Daten sind in Tab.6.1 aufgelistet.

6.2.1 Therapie Schema:

Alle 28 Patienten injizierten selbst 3x100 µg s.c. Octreotide täglich über 3 Monate bis zum Tag der Operation. Vierzehn dieser Patienten injizierten 3x500 µg/d für weitere 3 Monate. Die Dosis-Erhöhung erfolgte unabhängig vom Ausmaß der erzielten STH Senkung. Zu Einzelheiten der Evaluation siehe "Methodik". Untersucht wurde vor Therapiebeginn, nach 1 Woche und 3 Monaten (ggf. nach 6 Monaten). Alle Werte „während Octreotide“ entsprechen den nach 3 Monaten erhobenen Daten, soweit nicht anders angegeben.

Tab. 6.1:

Patienten-Charakteristika

Pat Nr.	Alter (J)	G	STH±SE ¹ (µg/L)	IGF-1 ² (µg/L)	Tumorzvolumen (mm ³)	Therapie Dauer (Mo)	Octreotide (µg/d) max Dosis
68	25	m	127,9 ± 6,0	11167,7 ³	8848,8	6	1500
79	33	w	65,3 ± 5,3	1153,7	7548,7	3	300
59	29	m	33,9 ± 5,0	1936,3	55890,5	3	300
113	52	w	90,4 ± 4,8	1617,3	2760,3	3	300
121	31	m	86,7 ± 4,6	1884	1583,5	3	300
127	26	m	32,4 ± 4,4	862,7	4908,7	3	300
23	48	w	14,5 ± 3,8	984,3	1767,1	6	1500
78	34	w	63,8 ± 3,8	825	5864,3	6	1500
102	49	m	50,8 ± 3,8	1175	6333,4	6	1500
92	47	m	35,4 ± 3,2	723	1935,2	3	300
70	55	w	28,6 ± 2,6	994,7	3543,7	6	1500
110	70	m	20,7 ± 2,6	461	1648,3	6	1500
119	34	m	33,6 ± 2,4	1137	1516,5	3	300
11	52	w	37,8 ± 2,3	1020,3	6450,7	6	1500
13	47	w	90,3 ± 12	1274,4	----- ⁴	3	300
61	32	w	12,4 ± 1,6	3254,3	179,6 ⁵	3	300
90	70	w	21,1 ± 1,3	945,3	3351,0	6	1500
105	32	m	13,7 ± 1,3	621,7	2544,7	6	1500
47	66	m	18,1 ± 1,2	724	268,1 ⁵	3	300
12	42	w	10,3 ± 0,9	849,3	3702,9	6	1500
95	47	w	34,9 ± 0,8	572,9	5236,0	3	300
39	45	m	9,8 ± 0,8	1030	3845,3	6	1500
81	51	w	6,3 ± 0,7	515,7	2421,1	3	300
40	66	w	3,7 ± 0,7	386	783,3	6	1500
46	66	m	16,1 ± 0,5	753,3	4950,4	3	300
96	55	m	8,4 ± 0,5	1089,7	377,4	3	300
131 ⁶	30	w	10,7 ± 0,4	1026,7	2513,3	6	1500
63	41	w	9,4 ± 0,2	768,7	137,8 ⁵	6	1500

MW±SE: 15 Frauen: 46,7±3,0 Jahre

MW±SE: 13 Männer: 44,2±4,3 Jahre

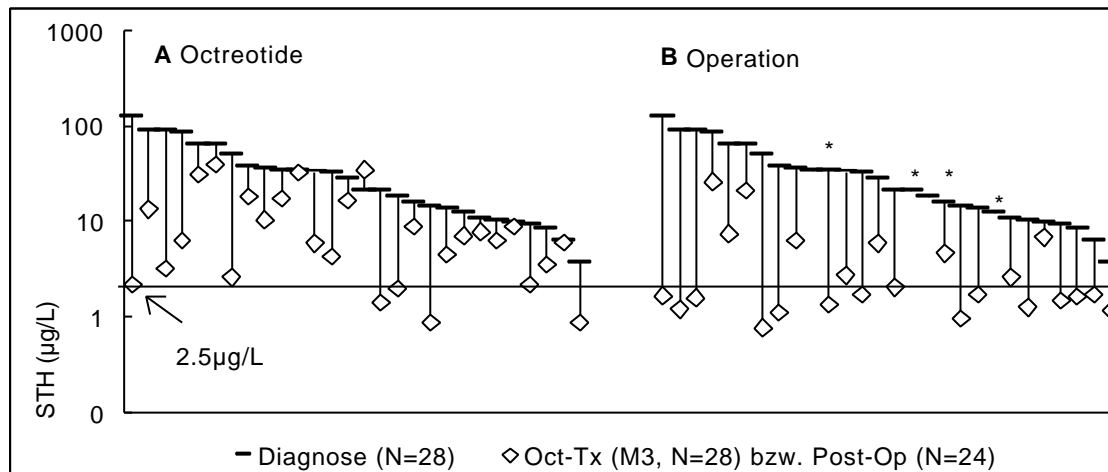
G, Geschlecht; ¹ STH MW des Profils, ² MW der 8, 9 u. 10 h Werte, ³ dieser exzessive Wert wurde mehrfach kontrolliert. ⁴ Prätherapeutisches MRT schlecht auswertbar, ⁵ Mikroadenom, ⁶ Eine primäre, ineffektive Dopamin Agonisten Therapie wurde 6 Wochen vor Oct-Tx abgesetzt

6.3 Ergebnisse

6.3.1 STH und IGF-1 Konzentration

Abb.6.1 gibt die individuellen Mittelwerte des STH-Profiles wieder A) initial und während Octreotide Therapie, sowie B) initial und postoperativ. Die besseren Ergebnisse nach Operation sind erkennbar.

Abb. 6.1 Mittelwerte STH Profil vor / während Octreotide-Therapie, bzw. nach Operation



A) Während Octreotide Tx am Ende des 3.Monats, B) Werte 6 Wochen postoperativ. STH in logarithmischer Skala. Patienten sind in (A) und (B) in identischer Reihenfolge angeordnet.
* postoperative Werte fehlen

Der initiale mediane STH-Wert des Profils war 24,8 µg/L. Er wurde durch Octreotide auf 6,4 µg/L, durch die Operation aber auf 1,7 µg/L gesenkt (Tab.6.2). Die Profilwerte der 14 Patienten, die 6 Monate Octreotide injizierten, sanken dabei von 7,1 µg/L weiter auf 5,1 µg/L (M3 vs M6, $p < 0,05$; nicht in der Tabelle angegeben). Die STH-Werte des oGTT verhielten sich ähnlich. Die initiale mediane IGF-1 Konzentration war 990 µg/L. Sie wurde durch Octreotide auf 558 µg/L gesenkt, durch die Operation jedoch auf 256 µg/L. Der Anteil an Patienten mit einer Teilremission, einer Vollremission, bzw. einem normalen IGF-1 war immer postoperativ signifikant höher als unter Octreotide. Errechnet man aus den Zahlen der Tab.6.2 die Wahrscheinlichkeit einer Teil- bzw. Vollremission, so ist diese nach Operation 4-fach bzw. 6,1-fach höher als während einer Therapie mit Octreotide (Odds ratio 4,0 [Chi^2 4,0; $p < 0,05$], bzw. 6,1 [Chi^2 9,3; $p < 0,006$], Fischers exakter Test, zweiseitig).

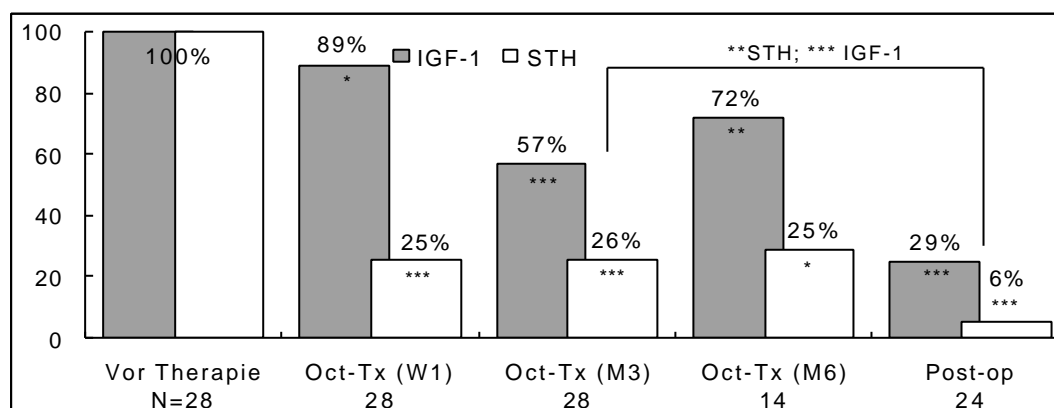
Tab. 6.2 STH und IGF-1 vor, während Octreotide und postoperativ

PROFIL	Diagnose (28/19) ¹	Oct-Tx ² (28/19)	%	p ³	Post-op (24/17)	%	p ⁴	p ⁵
STH ⁶	24,8 (3,6-127,9)	6,4 (0,9-39,4)	26	<0,0001	1,7 (0,8-26,0)	6	<0,0001	<0,01
IGF-1 ⁷	990 (386-11168)	558 (52-2170)	57	<0,0001	256 (80-1591)	25	<0,0001	<0,01
Pat. mit MW <2,5 (%)			21			63		<0,001
Pat. mit normalem IGF-1 (%)			33			71		<0,02
oGTT Nadir	13,2 (3,6-150,0)	2,5 (0,5-20,3)		<0,0001	0,6 (0,5-14,5)		<0,0001	<0,01
AUC ⁸	3471 (1307-29385)	672 (138-6665)		<0,0001	203 (95-3647)		<0,0001	<0,01
Pat. mit Nadir<1,0 (%)			32			65		<0,05

¹ N für Profil/oGTT, ² Oct-Tx M3, ³ Oct-Tx vs Diagnose, ⁴ Post-op vs Diagnose, ⁵ Post-op vs Oct-Tx M3; jeweils Wilcoxon-Test für gepaarte Werte; ⁶ STH (µg/L Median der MW Profil); ⁷ IGF-1 (µg/L, Median der MW 8, 9 und 10 h); ⁸ AUC STH oGTT (µg/L/180 Min)

Abb.6.2 stellt die STH bzw. IGF-1 Mediane während Octreotide, bzw. postoperativ dar als Prozent des jeweiligen Ausgangswertes. Durchweg ist die prozentuale STH-Senkung ausgeprägter, als die des IGF-1. Der Unterschied zwischen den Ergebnissen unter Octreotide und den besseren der Operation ist auch in dieser Darstellung hochsignifikant.

Abb.6.2 STH und IGF-1 Konzentration unter Octreotide und postoperativ in Prozent des Ausgangswertes (Median der individuellen Mittelwerte)



* p<0.02, ** p<0.001; *** p<0.0001 (Vergleich mit den Ausgangswerten bei Diagnose, bzw. Post-op vs M3; Wilcoxon-Test für gepaarte Werte); W1, M3, M6: Nach 1 Woche, 3 Monaten und 6 Monaten Octreotide. Post-op: 6 Wochen nach Operation

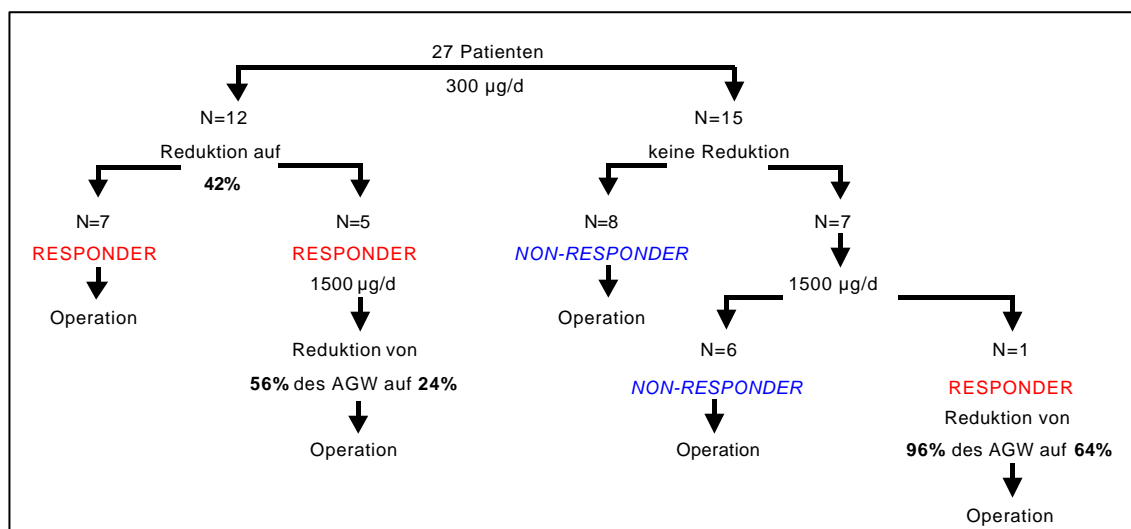
Da der Aussagewert einer alleinigen IGF-1 Bestimmung für die Beurteilung des Therapieerfolges bei der Akromegalie umstritten ist, wurde ermittelt, wie oft STH- und IGF-1 Wert identische Resultate für die Aussage "Teil-" oder "Vollremission" erbrachten. Von 17 Patienten mit Vollremission hatten drei erhöhte IGF-1 Werte. Andererseits hatten drei Patienten ohne Vollremission dennoch normale IGF-1 Werte. Es hatten sogar 7/31 Patienten

ohne Teilremission während der Octreotide Therapie bzw. postoperativ einen normalen IGF-1 Wert. Danach ist die Sensitivität des IGF-1 Wertes für das STH-Kriterium „Vollremission“ 82,3% und die Spezifität 83,3%. Der IGF-1 Wert kann daher nicht die Ermittlung des STH-Nadirs im oGTT als Kriterium für die Vollremission ersetzen.

6.3.2 Tumorzvolumen

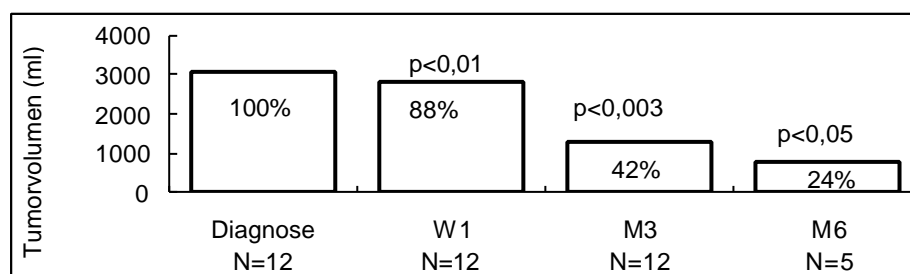
Abb. 6.3 führt durch die Schritte, mit denen eine Volumenreduktion versucht, bzw. erzielt wurde. Eine Verkleinerung um mindestens 20% hatten nach 3 Monaten Octreotide Therapie 12/27 Patienten. Längere Behandlung und/oder höhere Octreotide Dosis führte bei fünf dieser Patienten zu einer weiteren Reduktion auf 24% ihres Ausgangswertes. Bei 1/7 Patienten ohne Effekt nach 3 Monaten, trat unter verlängerter Therapie mit erhöhter Dosis doch noch eine Volumenreduktion ein.

Abb. 6.3 Tumorzvolumen-Reduktion während Octreotide-Therapie



Die prozentuale Volumenabnahme der „Responder“ nach 1 Woche, 3 und 6 Monaten ist in Abb.6.4 dargestellt. Es ist ersichtlich, daß eine Therapie für nur eine Woche zur Erzielung eines optimalen Effektes unzureichend war.

Abb. 6.4 Tumorzvolumenreduktion der "Responder"



W1, M3, M6 vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

Eine Volumenreduktion war wahrscheinlicher, je höher die initiale STH Konzentration war (Odds ratio 2,9; χ^2 5,3; $p < 0,05$). Hingegen hatten die IGF-1 Konzentration, das initiale Tumolvolumen, das Alter oder Geschlecht keine prospektive Bedeutung. Die Operationsergebnisse wurden durch die Octreotide-induzierte Volumenreduktion während der Vorbehandlung nicht erkennbar beeinflusst. Zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne Volumenreduktion bestand postoperativ kein signifikanter Unterschied der mittleren STH Konzentration des Profils, des STH Nadirs im oGTT, bzw. der IGF-1 Konzentration (Mann-Whitney U-Test für ungepaarte Werte). Allerdings war eine geringe Korrelation zwischen dem Ausmaß der Reduktion des Tumolvolumens einerseits und der operativ erreichten, prozentualen Senkung des STH andererseits als Trend erkennbar (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman nach Logarithmisierung der prozentualen STH-Änderung, $R=0,4$, $p=0,06$).

6.3.3 Prädiktive Parameter

6.3.3.1 Somatostatinrezeptor Szintigraphie

Bei 7 Patienten war vor Beginn der Octreotide Therapie eine Somatostatinrezeptor Szintigraphie (Octreoscan®, s. „Methodik“) durchgeführt worden. Das Szintigramm war - obwohl es sich um Makroadenome handelte - nur bei 4 dieser Patienten positiv und von diesen hatte nur einer eine Tumorverkleinerung (drei der vier Patienten reagierten auf Octreotide mit einer STH Senkung). Umgekehrt war bei zwei Patienten mit STH Senkung ($>50\%$) und Volumenreduktion die Szintigraphie negativ. Das Octreoscan® Ergebnis hatte daher keinen prädiktiven Wert für die STH Senkung oder die Tumorverkleinerung durch Octreotide. (Eine detailliertere Darstellung der Ergebnisse bei einer grösseren Patientenzahl mit Hypophysentumoren ist in [52] enthalten).

6.3.3.2 Pathologische STH Stimulation im LHRH/TRH-Test

Die pathologische Stimulierbarkeit des STH durch LHRH und/oder TRH (definiert als ein Anstieg des STH um $>50\%$ (61,62) wurde in einem kombinierten LHRH/TRH-Test geprüft. Eine pathologische Stimulation war vor der Octreotide Therapie bei 10/28 Patienten vorhanden, während Octreotide bei 6/26 und postoperativ bei 4/24. Während der Octreotide Therapie entwickelten 3 Patienten neu eine pathologische Stimulation, während umgekehrt 7 Patienten jetzt ihre pathologische Stimulation verloren.

Die STH Stimulation korrelierte signifikant negativ mit der IGF-1 Konzentration ($R=-0,43$; $p < 0,02$), sowie trendmäßig negativ mit der STH Konzentration ($R=-0,34$; $p < 0,07$) und der Tumorgroße ($R=-0,36$; $p < 0,06$) bei Diagnose (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman). Die pathologische Stimulation war ein positives prognostisches Kriterium für den Erfolg der

Octreotide Therapie (Odds ratio 11,0; χ^2 4,9; $p < 0,05$ und 17,0; χ^2 7,5; $p < 0,01$ für die Voll- bzw. Teilremission), nicht dagegen für den Erfolg der Operation.

Zusammenfassung

Eine Octreotide Therapie senkte bei fast zwei Drittel der Patienten die STH Konzentration um mindestens 50%. Eine Tumorverkleinerung konnte bei mehr als 40% der Patienten erreicht werden. Eine Dosissteigerung über 300 µg/d u/o eine längere Behandlungsdauer hatte nur einen marginalen zusätzlichen Effekt. Die Operation war der Octreotide Therapie deutlich überlegen. Für die Beurteilung des Therapieerfolges ist die alleinige IGF-1 Bestimmung nicht ausreichend. Die pathologische Stimulierbarkeit des STH im LHRH/TRH-Test war ein positives prognostisches Kriterium für den Effekt einer Octreotide Therapie, nicht jedoch des Operationserfolges.

6.3.5 Hypophysenfunktion

Somatostatin und seine Analoga beeinflussen neben der Sekretion des STH auch andere Hypophysenhormone. Alle Hypophysenfunktionen wurden daher nicht nur initial und postoperativ, sondern auch während der Octreotide Therapie überprüft.

6.3.5.1 Hypophysen-Nebennieren Achse

Wie schon im vorhergehenden Kapitel, so mußte auch hier der Therapie-bedingte Wechsel in Methodik (IHG, bzw. Metopirontest) und Auswertbarkeit (erreichter Glukose-Nadir im IHG) berücksichtigt werden. In Tab.6.5 sind die Ergebnisse des IHG und des Metopirontestes dargestellt. Die Ergebnisse der Patienten mit einer Therapiedauer von 3 und 6 Monaten wurden gemeinsam analysiert, da die Untersuchung während der Octreotide Therapie nur unmittelbar präoperativ durchgeführt wurde. Die Zahl der substituierungspflichtigen Patienten veränderte sich während der Octreotide Therapie nicht, nahm aber postoperativ zu von 4 auf 9 Patienten (von 14% auf 37%).

Tab.6.5 ACTH-Cortisol Achse bei Diagnose, während Octreotide und postoperativ

IHG u. Metopiron-Test	Diagnose (20) ¹	Oct-Tx (24)	p ³	Post-Op (23)	p ³
normal	13 (65) ²	15 (63)		8 (35)	
partiell insuff.	4 (20)	6 (25)	ns	6 (26)	ns
komplett insuff.	3 (15)	3 (12)		9 (39)	

Analyse des IHG nur Patienten mit ausreichender Hypoglykämie; ¹ in Klammer Anzahl der Tests, ² in Klammern Prozent der jeweiligen Gruppe, ³ Octreotide Therapie bzw. Post-op vs Diagnose (Wilcoxon Test für gepaarte Werte)

6.3.5.2 Hypophysen-Gonaden Achse

Aus der quantitativen Analyse der Gonadotropin Daten wurden 2 postmenopausale Frauen ausgeschlossen, die eine Hormon-Ersatztherapie durchführten. Die Octreotide Therapie bewirkte keine signifikante Veränderung der basalen und der LHRH-stimulierten LH- oder FSH-Werte (Tab.6.6). Durch die Operation blieben zwar die basalen LH- und FSH-Werte ebenfalls unverändert, jedoch war die Stimulationsantwort signifikant reduziert und zwar für das LH auf etwa die Hälfte und für das FSH auf etwa zwei Drittel des Ausgangswertes.

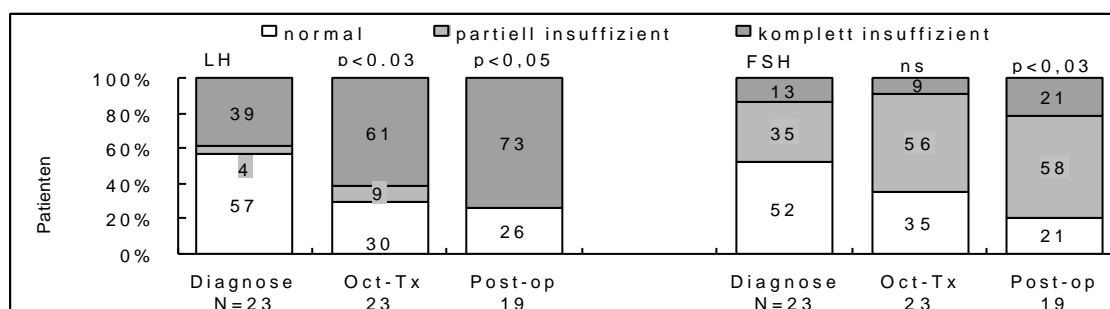
Tab. 6.6 LH und FSH im LHRH/TRH-Test

	Vor Therapie (N=26) ¹	Oct-Tx (N=26)	% ²	p ³	Post-op (N=22)	% ²	p ³
LH Basal	3,3 (0,4-22,0)	2,4 (0,5-16,2)	74	ns	3,0 (0,1-11,3)	99	ns
Peak	24,7 (0,9-121)	21,6 (1,6-57)	87	ns	12,0 (0,1-44,1)	52	<0,01
AUC	19,8 (0,7-90,4)	16,6 (1,4-43,1)	84	ns	9,4 (0,1-28,6)	51	<0,02
FSH Basal	6,6 (0,6-77)	7,5 (0,5-70)	114	ns	6,3 (0,3-50,5)	95	ns
Peak	16 (2,8-100)	14,4 (1,5-92)	90	ns	9,5 (0,3-65)	68	<0,05
AUC	51,2 (7,6- 352)	47,8 (5,0-329)	93	ns	32,2 (1,2-238)	87	<0,05

LH, FSH jeweils (mE/L), AUC jeweils (mE/L/60 Min) ¹ in Klammern Anzahl der Patienten, ² Prozent der Konzentration bei Diagnose; ³ Vergleich mit dem Ausgangswert (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

Für die qualitative Analyse wurden die Daten aller 5 postmenopausalen Frauen ausgeschlossen. Während der Octreotide Therapie sank die Zahl der Patienten mit normaler basaler und stimulierter LH-Sekretion von 13 auf 7 und postoperativ auf fünf, für FSH von 12 auf 8, bzw. postoperativ auf 4. Der Anteil an Patienten mit normaler, bzw. partiell oder komplett insuffizienter LH und FSH Sekretion an der jeweiligen Gruppe ist in Abb.6.4 dargestellt. Die quantitativ nicht signifikanten Veränderungen der GnRH-stimulierten LH Sekretion während der Octreotide Therapie resultierten in einer qualitativ signifikanten Einschränkungen gegenüber dem Befund bei Diagnose. Eine Substitutionspflicht für Gonadenhormone entstand postoperativ bei fünf Patienten (vier Männer, eine prämenopausale Frau).

Abb. 6.4 Patienten mit normaler, partiell oder komplett insuffizienter LH / FSH Sekretion



Signifikanz der Änderung im Vergleich zum Ausgangsbefund (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte), ohne postmenopausale Frauen

6.3.5.3 Hypophysen-Schilddrüsen Achse

Aus der quantitativen Analyse wurden Patienten mit Schilddrüsenhormon (SD-Hormon) Therapie ausgeschlossen. Bei Diagnose hatten 2/27 (7,4%) der Patienten eine erniedrigte basale, 6 Patienten (6/27, 22%) eine erniedrigte stimulierte TSH Konzentration. Die Konzentration der peripheren Schilddrüsenhormone lag im euthyreoten Bereich (Median: T_3 2,1 nMol/L, T_4 100 nMol/L).

Während der Octreotide Therapie veränderten sich die basalen TSH Werte nicht, der TRH-induzierte TSH Anstieg war jedoch signifikant auf 55% des Ausgangswertes reduziert (N=24, $p < 0,01$). Die Konzentration der peripheren Schilddrüsenhormone blieb im euthyreoten Bereich (Median: T_3 1,8 nMol/L, T_4 92 nMol/L). Postoperativ waren die basalen TSH Werte nur geringfügig und nicht signifikant niedriger als bei Diagnose (91%, N=20). Die TRH stimulierte TSH Konzentration war auf 88% des Ausgangswertes (N=20, $p < 0,002$) reduziert. Vier Patienten hatten jetzt eine partielle TSH Insuffizienz und drei der 23 operierten Patienten eine substituitionspflichtige, sekundäre Hypothyreose.

Tab. 6.7 Basale und TRH-stimierte TSH Konzentration

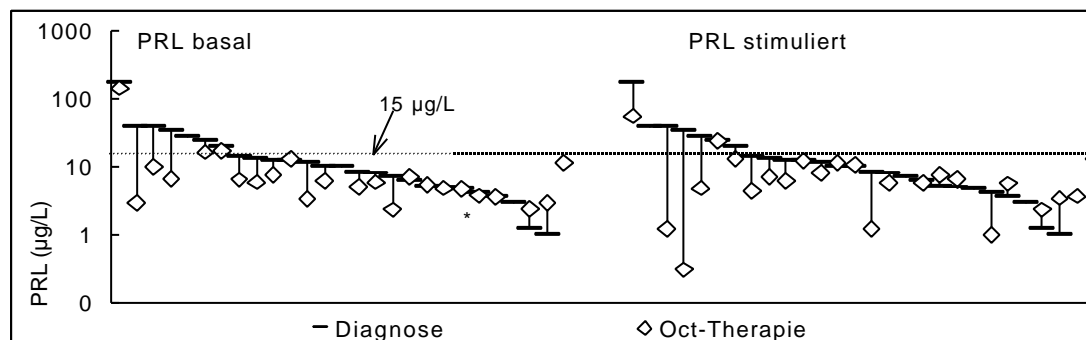
TSH	Diagnose (27) ¹	Octreotide (24)	%	p	Post-op (21) ²	%	p
Basal	0,85 (0,21-2,5)	0,95 (0,1-2,6)	77	ns	1,0 (0,1-2,7)	75	ns
Peak	7,1 (1,1-26,0)	3,6 (0,5-15,0)	55	<0,01	6,4 (0,1-16,3)	88	<0,002

TSH (mE/L, Median); ¹ in Klammern Anzahl der Patienten, ohne Patienten mit sek. Hypothyreose und Substitutionstherapie bei Diagnose, ² Zwei Patienten mit neu manifestierter sek. Hypothyreose waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits mit Thyroxin substituiert und wurden daher von der Berechnung der TSH Werte ausgeschlossen. p, Oct-Tx bzw. Post-op vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte). Prozentwerte: Änderung im Vergleich zum Ausgangswert, paarweiser Vergleich, d.h. nur Patienten mit Werten vor und während der Octreotide Therapie bzw. postoperativ

6.3.5.4 Prolaktin

Die individuellen basalen und TRH-stimulierten Prolaktin Werte vor und während Octreotide Therapie sind in Abb.6.5 dargestellt. Die durch Octreotide verursachte Suppression bei vielen - aber nicht allen - Patienten ist ersichtlich.

Abb. 6.5 Individuelle basale und stimulierte PRL Konzentration vor und während Octreotide



PRL in logarithmischer Skala. Die horizontale Linie gibt die obere Normgrenze der basalen PRL Konzentration für Männer (15 µg/L) an. Die obere Normgrenze für Frauen liegt bei 25 µg/L und wurde hier, der Übersichtlichkeit wegen nicht getrennt aufgeführt

Die quantitative Analyse ist in Tab.6.8 wiedergegeben. Die basale PRL Konzentration war während Octreotide und postoperativ in etwa gleichem Maße gering, aber signifikant gesenkt. Alle Median-Werte lagen im Normalbereich. Die PRL Reaktion auf TRH war während Octreotide und postoperativ nur tendentiell, aber nicht signifikant niedriger, als vor der Therapie. Eine initiale Hyperprolaktinämie wurde durch die Octreotide Therapie bei 5/6 Patienten und durch die Operation bei 4/6 Patienten beseitigt. Vor Therapie korrelierte die basale PRL Konzentration weder mit der STH-Konzentration (MW Profil), noch mit der Tumorgroße.

Tab. 6.8 Basale und TRH-stimulierte PRL Konzentration

PRL	Diagnose (26) ¹	Oct-Tx (24/23) ²	% ³	p ⁴	Post-op (24/22)	% ³	p ⁴
Basal	9,9 (1,0-167,0)	5,8 (2,3-143,0)	58	<0,002	5,9 (0,3-54,0)	56	<0,02
Peak	21,0 (1,6-122,0)	17,0 (2,0-151,0)	96	ns	17,4 (0,3-64,0)	88	ns

PRL (µg/L, Median) ¹ in Klammern Zahl der Patienten, ² In Klammern (Anzahl Basal/Anzahl Peak);
³ Prozent der Konzentration bei Diagnose, paarweiser Vergleich; ⁴ Oct-Tx bzw. Post-op vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

Zusammenfassung

Die ACTH/Cortisol Achse wurde durch Octreotide nicht beeinflusst. Octreotide bewirkte keine signifikante Veränderung der basalen LH/FSH oder TSH Konzentration, ihre Stimulierbarkeit wurde jedoch leicht supprimiert. Die basale Prolaktin-Konzentration wurde signifikant, die Reaktion auf TRH nur tendentiell gesenkt. Durch die Operation wurde die HVL-Funktion deutlich stärker beeinträchtigt. Postoperativ waren jeweils 5 Patienten substituierungspflichtig geworden für Hydrocortison bzw. Gonadenhormone und 3 Patienten für SD-Hormone.

6.3.6 Glukosetoleranz

Somatostatin-Analoga hemmen nicht nur die STH-Sekretion, sondern auch die des Insulins und des Inkretins Glukagon-like peptide-1 (GLP-1) (65). Die hierdurch eintretenden Veränderungen der Glukosekinetik während des oGTT werden in Kapitel 8 („Octreotide Langzeittherapie“) im Detail besprochen. Hier wird lediglich das Verhalten von Glukose und Insulin im oGTT bei Diagnose und während der Octreotide Therapie beschrieben und mit der postoperativen Situation verglichen.

Bei Diagnose hatten 13/28 Patienten einen Diabetes mellitus und 6 weitere Patienten eine gestörte Glukosetoleranz. Die mediane Nüchternglukose Konzentration aller 15 Patienten ohne Diabetes stieg während Octreotide Therapie (M3) geringfügig und nicht-signifikant von 5,1 mMol/L auf 5,5 mMol/L und sank postoperativ auf 4,5 mMol/L (Tab.6.9). Zu keinem

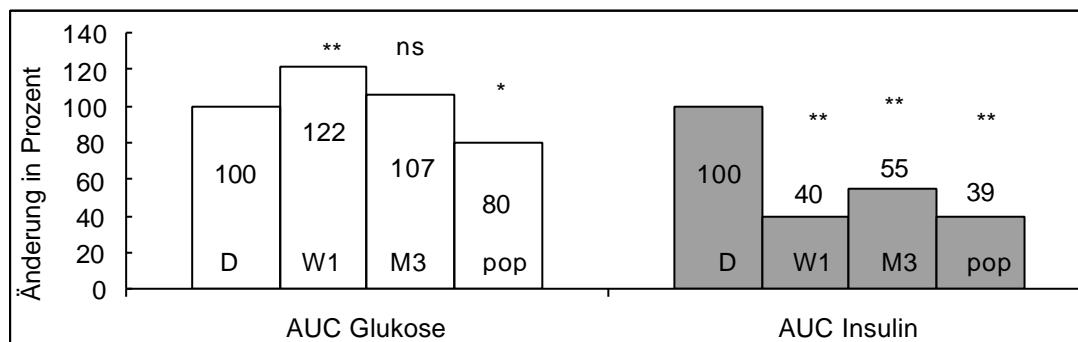
Zeitpunkt geriet ein individueller Nüchtern Glukose-Wert in den pathologischen Bereich. Während der Octreotide Therapie war der 2-h Glukosewert des oGTT deutlich, die AUC dagegen nur gering erhöht und der HbA1-Wert blieb bei allen primär nicht-diabetischen Patienten auch unter der höheren Octreotide Dosis im Normbereich (die Diskrepanz dieser Werte wird im Kapitel „Octreotide Langzeit-Therapie“ detaillierter analysiert). Die Insulin Antwort (AUC) war nach einer Woche auf 40% supprimiert ($p<0,01$), hatte sich aber nach 3 Monaten wieder leicht erholt auf 55% des Ausgangswertes (Abb.6.6)

Tab. 6.9 Glukose, Insulin und Insulin/Glukose Quotient während des oGTT

		Diagnose (15) ¹		Oct-Tx W1 (12)		Oct-Tx M3 (15)		Post-op (14)	
Glukose	Basal	5,1	4,0-7,7	5,3	3,9-6,3	5,5	3,8-6,5	4,5	3,7-5,7 **
	2-h		4,3-11,0		4,3-16,2 *		4,8-15,9		3,5-7,7 *
	AUC	1383	965-1946	1655	1160-2273 **	1475	1130-2256	1124	828-1311 **
Insulin	AUC	16712	8490-57815	6740	2468-20561 **	11663	4559-25305 **	8300	2448-16766 **
I/G Quotient		10,5	6,4-31,6	4,8	1,3-12,1 **	8,2	3,5-21,8 **	7,5	3,0-15,2 **

Glukose (mMol/L), Glukose AUC (mMol/L/180 Min), Insulin AUC (mE/L/180 Min), I/G Qotient, Insulin/Glukose Quotient (mE/mMol) jeweils Median und Bereich, ¹ in Klammern Anzahl der Patienten; * $p<0,02$; ** $p<0,01$ alle Vergleiche vs Ausgangswert bei Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

Abb. 6.6 oGTT: AUC Glukose und Insulin im oGTT in Prozent der Ausgangswerte

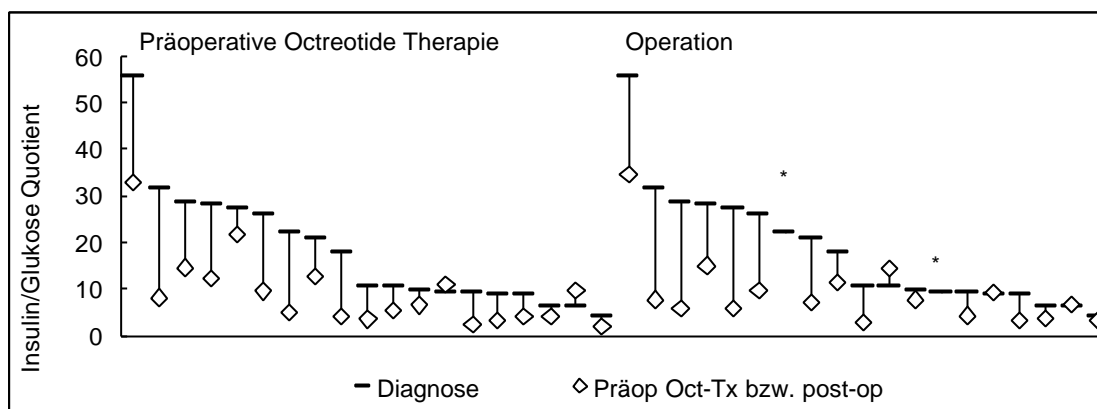


** $p<0,01$, jeweiliger Untersuchungszeitpunkt vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte). Nur Patienten ohne vorbestehenden Diabetes mellitus

Der Insulin/Glukose Quotient als Maß der Insulin-Sensitivität verbesserte sich während der Octreotide-induzierten STH Suppression von 10,5 auf 6,6 und war postoperativ 7,2. Die individuellen Veränderungen sind in Abb. 6.7 dargestellt. Bei der Untergruppe der Patienten, die eine Vollremission unter Octreotide erreichten (N=6), war der Quotient von 9,4 auf 3,9 gesunken und bei Patienten mit postoperativer Vollremission von 9,2 auf 6,7 (N=11). Bei Diagnose hatten 13/28 (46%) Patienten einen Diabetes mellitus. Von 10 dieser Patienten lagen postoperative Werte vor (2 Patienten waren noch nicht operiert, 1 Patientin konnte nicht nachuntersucht werden). Bei 6 von ihnen bestand postoperativ kein Diabetes mehr (4 behielten jedoch eine gestörte Glukosetoleranz).

Abb. 6.7

Insulin/Glukose Quotient (mE/mMol)



* Patienten ohne Operation

6.4 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Initial hatten alle Patienten in verschiedener Ausprägung leichte gastrointestinale Nebenwirkungen wie Meteorismus, Diarrhoe und Bauchschmerzen. Diese Beschwerden verschwanden nach maximal drei Tagen.

Zwei Patienten hatten bei Diagnose bereits asymptomatische Gallensteine. Nachdem ein Patient im dritten Monat der Therapie Gallenblasensludge entwickelt hatte, erhielten alle folgenden Patienten von der 6. Woche an eine - gut vertragene - prophylaktische Gallensäuretherapie (Chendeoxy- und Ursodeoxycholsäure). Neue Gallensteine traten nicht auf, jedoch entwickelte sich Gallenblasensludge bei 5 Patienten (davon 2 Patienten mit 6 Monaten Therapie, bei 3 Patienten trotz Gallensäuren-Prophylaxe). Sechs Wochen nach der Operation war bei keinem Patienten mehr Sludge nachweisbar.

6.5 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Drei Monate einer Octreotide Behandlung führten bei 44% der Patienten zu einer signifikanten Reduktion des Tumorumens. Der zusätzliche Effekt einer Ausdehnung auf sechs Monate und/oder Dosiserhöhung war zu gering, um diese zu rechtfertigen. Octreotide führte bei 32% der Patienten zu einer Vollremission. Leichte Einschränkungen der gonadotropen Achse und der stimulierten TSH Sekretion - bei normal bleibenden peripheren Schilddrüsen-Hormonen - sind während der kurzen Behandlungszeit einer präoperativen Therapie ohne praktische Bedeutung. Die Operation war jedoch mit einer Vollremissionsrate von 65% der medikamentösen Therapie eindeutig überlegen. Allerdings wurde dies erkauft mit einer stärkeren Einschränkung der Hypophysenvorderlappen-Funktion, besonders auch der ACTH/Cortisol Achse. IGF-1 war weder während Octreotide Behandlung, noch postoperativ ein zuverlässiger Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges. Das Ergebnis der Somatostatinrezeptor-Szintigraphie hatte keinen prädiktiven Wert für den Effekt der Octreotide Therapie oder die postoperativen Ergebnisse. Da trotz der kurzen

Behandlungsdauer Gallenblasen-Sludge während der Octreotide Therapie auftrat, sollte auch bei kurzer, präoperativer Octreotide Anwendung eine prophylaktische Gallensäuren-Therapie durchgeführt werden.

Der Anteil kurativ operierter Patienten (65%) war nach Octreotide Vorbehandlung deutlich höher als bei Patienten mit vergleichbarer Adenomgröße, die ohne Vorbehandlung operiert wurden (31%, Kapitel 5 „Operative Therapie“). Inwieweit dies auf die präoperative Octreotide Therapie zurückzuführen war, läßt sich jedoch aus der Analyse der hier dargestellten Daten alleine nicht ableiten, da keine Kontrollgruppe mitlief. Es wurde deshalb eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, die im folgenden Kapitel geschildert wird.

7-Fallkontroll-Studie: Operation mit und ohne Octreotide Vorbehandlung

7.1 Einleitung und Fragestellung

In einer Fallkontroll-Studie wurden die Ergebnisse einer primären Operation mit denen einer Operation nach Octreotide Vorbehandlung (sekundäre Operation) verglichen. Hierzu wurde aus der Gesamtgruppe der primär operierten Patienten eine Untergruppe gebildet, die der mit Octreotide Vorbehandlung vergleichbar war. Da nach 1988 alle Patienten vorbehandelt waren, wurde die Kontrollgruppe aus Patienten der vorhergehenden Zeit zusammengestellt. Es wurde besonders darauf geachtet, daß die präoperative STH-Konzentration und das Tumervolumen beider Gruppen vergleichbar waren, da dies wichtige prognostische Parameter für den chirurgischen Erfolg sind (35,66,68-70). Patienten beider Gruppen wurden in zwei Kliniken operiert: Klinik-A, spezialisiert für Hypophysenoperationen (Operation durch einen Neurochirurgen), und Klinik-C (mit mehreren Operateuren), eine der nicht-spezialisierten Kliniken der „Kliniken-B“ des Kapitels 5. Deren Ergebnisse werden ebenfalls verglichen.

7.2 Patienten und Methodik

Verglichen wurden 24 Patienten mit präoperativer Octreotide Therapie im Zeitraum 1988-1998 mit 24 Patienten, die von 1978-1988 primär - also ohne Vorbehandlung - operiert worden waren. Alle Patienten hatten ein Makroadenom (Tab.7.1). Die Gruppen waren in initialer STH Konzentration, Alter, und Geschlecht vergleichbar. Der Beobachtungs-Zeitraum war naturgemäß in der zu einem früheren Zeitraum operierten Gruppe mit primärer Operation länger, als in der Gruppe mit Octreotide Vorbehandlung. 11/24 Patienten mit primärer Operation und 5/24 Patienten mit Vorbehandlung wurden in der nicht-spezialisierten Klinik-C operiert. Bei der Kontrollgruppe war als bildgebendes Verfahren überwiegend die craniale Computertomographie mit Kontrastmitteldarstellung benutzt worden. Alle präoperativ behandelten Patienten wurden mittels MRT untersucht.

Tab. 7.1 Patienten mit primärer Operation (A) und präoperativer Octreotide Therapie
d.h. sekundärer Operation (B)

A) Patienten mit primärer Operation											
Pat	G ¹	Alter	Verlauf ²	Klinik ³	STH (MW Profil, µg/L)			Therapie	Unters.-Methode		
Nr.		(J)	(J)		Diagnose	Post-op	Letzte U.	Post-op	Diagn.	LU	Tm-R.
76	m	56	14,4	A	75,6	8,7	0,7		CCT	MRT	ja
51	m	66	9,3	A	50,0	1,0	1,9		CCT	CCT	fragl
27	w	20	17,0	A	40,0	4,8	9,2	Oct, DA	CCT	MRT	ja
84	m	33	11,6	A	38,4	2,2	1,4		MRT	MRT	----
75	w	58	3,5	A	37,4	1,7	1,0		MRT	MRT	fragl
112	m	60	15,6	A	33,9	3,7	2,5		MRT	MRT	----
93	w	50	10,0	A	20,9	3,1	5,3		MRT	MRT	----
111	m	34	8,4	A	20,6	1,2	1,2		Tomo	Tomo	fragl
64	m	45	4,3	A	12,5	1,8	1,0		CCT	MRT	----
103	m	49	7,1	A	13,0	0,6	0,8		CCT	MRT	----
22	w	41	10,3	A	8,5	2,4	2,6		CCT	MRT	----
117	w	31	10,2	A	8,2	2,7	1,6	DA, Oct, Rad	CCT	MRT	ja
77	w	56	7,6	A	2,4	1,6	1,4		MRT	MRT	----
53	m	31	13,9	C	321,7	321,7	0,9	DA, Rad, Oct	CCT	MRT	fragl
18	w	62	12,4	C	66,2	2,0	1,2		CCT	CCT	----
108	w	61	15,4	C	33,3	1,5	3,1		CCT	MRT	----
130	w	44	13,2	C	34,7	1,1	1,8		CCT	MRT	ja
20	m	40	1,5	C	25,4	5,4	8,0	Oct	CCT	MRT	----
129	w	27	11,0	C	104,4	10,2	7,3	DA, Oct	CCT	MRT	ja
26	m	42	15,6	C	80	28,6	2,1	DA, Rad, Oct	CCT	MRT	----
99	m	62	8,3	C	13,4	0,5	1,2		CCT	MRT	----
17	m	43	3,0	C	10,9	3,1	4,3		CCT	CCT	----
16	w	53	13,3	C	7,8	3,1	3,0	Oct	CCT	CCT	----
36	m	38	10,1	C	3,7	2,5	1,0	Oct	CCT	MRT	----
Mittelwert		46	10,3	Median	29,3	2,4***	1,7***				
Bereich		(20-66)	(7-17)		(2,4-322)	(0,5-322)	(0,7-9,2)				
w (N=11)		46									
m (N=13)		46									

¹ Geschlecht; ² Beobachtungszeit seit Diagnose in Jahren; Diagn. bzw. Diagnose, bei Diagnosestellung; Post-op, nach Operation; Letzte U. bzw. LU, Letzte Untersuchung; *** =p<0,0001 Post-op, bzw LU. vs Diagnose; DA=Dopamin Agonist; Oct=Octreotide; Rad=Strahlentherapie; fett gedruckt=Therapie bei letzter U., CCT, craniales Computer-Tomogramm, Tomo, konventionelles Tomogramm; Tm-R, radiologisch belegter Tumorrest bei letzter Untersuchung

B) Patienten mit präoperativer Octreotide Therapie (sekundärer Operation)

Pat. Nr	G ¹	Alter (J)	Verlauf ² (J)	Klinik ³	STH (MW Profil, µg/L)			Therapie	Unters.-Methode		
					Diagnose	Post-op	Letzte U	Post-op	Diagn.	LU	Tm-R.
68	m	25	7,9	A	127,9	1,7	2,5		MRT	MRT	-----
113	w	52	1,2	A	90,4	1,2	0,7		MRT	MRT	-----
13	w	47	10,8	A	90,3	1,6	1,5		MRT	MRT	-----
78	w	34	5,7	A	63,8	20,9	6,3	Rad, DA, Oct	MRT	MRT	ja
79	w	33	0,6	A	65,3	7,5	7,5	DA, Oct	MRT	MRT	ja
102	m	49	6,1	A	50,8	0,8	0,6		MRT	MRT	-----
11	w	52	2,2	A	37,8	1,1	1,3		MRT	MRT	-----
92	m	47	9,4	A	35,4	6,4	7,1		MRT	MRT	ja
70	w	55	3,3	A	28,6	5,9	3,9		MRT	MRT	-----
126	m	32	7,2	A	32,4	1,7	0,8		MRT	MRT	-----
90	w	70	2,8	A	21,1	2,0	1,9		MRT	MRT	-----
23	w	48	6,0	A	14,5	1,0	1,4		MRT	MRT	-----
105	m	32	4,8	A	13,7	1,7	1,4		MRT	MRT	-----
12	w	42	5,1	A	10,3	1,3	0,8		MRT	MRT	-----
131	w	30	0,7	A	10,7	2,6	2,6		MRT	MRT	ja
39	m	45	3,2	A	9,8	6,8	3,0	DA, Rad	MRT	MRT	ja
63	w	41	1,7	A	9,4	1,5	2,1		MRT	MRT	-----
81	w	51	4,8	A	6,3	1,7	2,5		MRT	MRT	-----
40	w	66	4,1	A	3,7	1,2	2,8		MRT	MRT	-----
31	m	31	6,9	C	86,7	26,0	3,8	Op	MRT	MRT	-----
59	m	29	2,6	C	33,9	1,3	1,9		MRT	MRT	-----
119	m	34	0,7	C	33,6	2,7	2,7		MRT	MRT	-----
46	m	65	0,7	C	16,1	4,6	4,6		MRT	MRT	ja
96	m	55	0,6	C	8,4	1,6	0,7		MRT	MRT	-----
Mittelwert		44	4,1	Median	30,5	1,7***	2,3***				
Bereich		(29-70)	(0,6-11)		(3,7-128,0)	(0,8-26,0)	(0,6-7,5)				
w (N=13)		49									
m (N=11)		40									

¹ Geschlecht; ² Beobachtungszeit seit Diagnose in Jahren; Diagn. bzw. Diagnose, bei Diagnosestellung; Post-op, nach Operation; Letzte U. bzw. LU, Letzte Untersuchung; *** =p<0,0001 Post-op, bzw LU. vs Diagnose; DA=Dopamin Agonist; Oct=Octreotide; Rad=Strahlentherapie; fett gedruckt=Therapie bei letzter U., CCT, craniales Computer-Tomogramm, Tomo, konventionelles Tomogramm; Tm-R, radiologisch belegter Tumorrest bei letzter Untersuchung

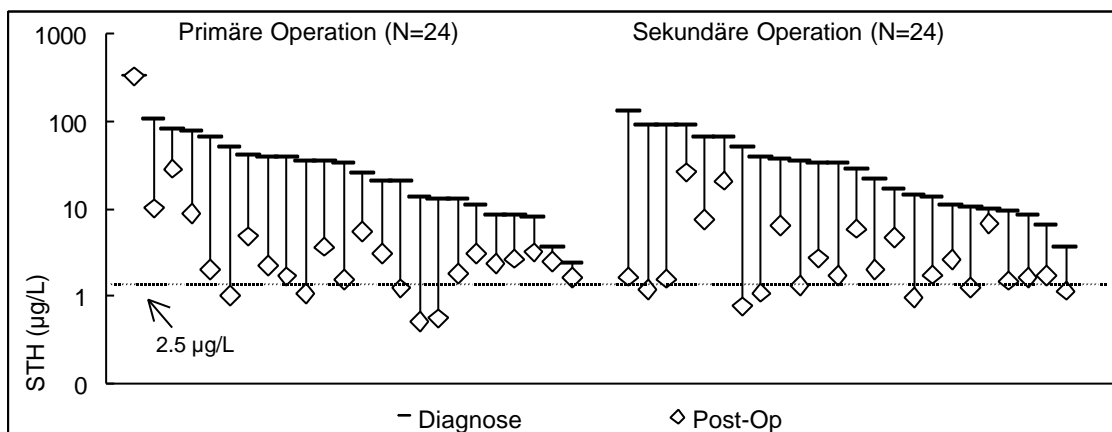
7.3 Ergebnisse

7.3.1 STH Konzentration

7.3.1.1 Primäre und sekundäre Operation

Die individuellen Mittelwerte des STH-Profiles sind in Abb.7.1 dargestellt. Es ist ersichtlich, daß nur ein Teil der Patienten in beiden Gruppen das Ziel zumindest einer Teilremission (MW des Profils <2,5 µg/L) erreichte.

Abb. 7.1 Mittelwert des STH-Profiles bei Diagnose und nach der Operation



STH in logarithmischer Skala; primäre Op, ohne Vorbehandlung; sekundäre Op, nach Octreotide Vorbehandlung

Initial unterschieden sich die STH-Werte der beiden Gruppen nicht (Tab.7.2). Die Operation senkte die STH-Konzentration hochsignifikant in beiden Gruppen. Die Ergebnisse waren bei sekundärer Operation geringfügig besser, als nach primärer Operation. Die Differenz zwischen den Gruppen war jedoch nur für die AUC des STH während des oGTT signifikant mit $p < 0,02$.

Tab. 7.2 STH Profils und oGTT bei Diagnose und postoperativ

	Primäre Operation			Sekundäre Operation		
Profil (N=24)	Diagnose	Post-op	p ¹	Diagnose	Post-op	p ¹
MW	29,3	2,4	<0,0001	30,5	1,7	<0,0001
Nadir	17,4	1,0	<0,0001	17,7	1,0	<0,0001
Basal (0800 h)	25,8	3,8	<0,0001	22,3	1,9	<0,0001
p (prim vs sek Operation) ²				ns	ns	
oGTT (N=23 bzw. N=17)						
Nadir	14,0	1,1	<0,0001	23,6	0,6	<0,0001
AUC	3476,0	424,0	<0,0001	5456,0	203,0	<0,0001
p (prim vs sek Operation) ³				ns	ns, <0,02	

STH, Median des MW, Nadirs und basalen Wertes (µg/L), AUC (µg/L/180 Min). ¹ Post-op vs Diagnose (Wilcoxon Test für gepaarte Werte); ² prim. vs sek. Op (Mann-Whitney U-Test für nicht gepaarte Werte) ³ prim. vs sek. Op in der Reihenfolge Nadir, AUC (Mann-Whitney U-Test für nicht gepaarte Werte); Prim. Op N=23 und sek. Op N=17, da jeweils für einen bzw. 7 Patienten bei Diagnose ein Diabetes mellitus bekannt war und damit kein oGTT durchgeführt wurde

Eine Teilremission erreichten 63% der vorbehandelten, aber nur 54% der primär operierten Patienten, eine Vollremission 67% der vorbehandelten, aber nur 48% der primär operierten Patienten. Eine Senkung der STH-Konzentration um mindestens 50% erreichten 96% der präoperativ vorbehandelten, aber nur 88% der primär operierten Patienten. Keine der Differenzen war jedoch signifikant.

7.3.1.2 Vergleich der Kliniken A und C

In Anbetracht des unterschiedlichen Erfahrungsgrades der Klinik-A einerseits und der Klinik-C andererseits, wurden deren Operationsergebnisse verglichen. In allen Vergleichen erzielte die Klinik-A die besseren Ergebnisse. Signifikant war die Differenz zwischen den Kliniken jedoch nur für die Vollremissionsrate bei primärer Operation (Tab.7.3). Ein statistischer Vergleich der Kliniken für die Vollremission nach sekundärer Operation war allerdings wegen ungenügender Zahl von oGTT-Werten in der Klinik-C nicht sinnvoll (hoher Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus).

Tab. 7.3 Vergleich der Kliniken A und C: Teil- und Vollremission

	Primäre Operation			Sekundäre Operation		
	Klinik-A	Klinik-C	p ¹	Klinik-A	Klinik-C	p ¹
Profil N	19	5		13	11	
Teilremission	13 (74%)	2 (40%)	ns	8 (62%)	5 (45%)	ns
oGTT N	12	11		15	2	
Vollremission	9 (75%)	2 (18%)	<0.01	10 (67%)	1 (50%)	----- ²

¹ p Vergleich der Therapieergebnisse Klinik-A vs Klinik-C (Mann-Whitney U-Test für nicht-gepaarte Werte). ² Vergleich der Gruppen nicht sinnvoll da Klinik-C nur N=2

7.3.2 Hypophysenfunktion

7.3.2.1 Hypophysen-Nebennieren Achse

Die basale Cortisol Konzentration (Median-Werte) war postoperativ weder von der initialen Konzentration, noch zwischen der beiden Therapiegruppen signifikant verschieden (primäre Op: 295 nMol/L [Bereich 115-585, N=22] und 346 [38-713]; bzw. sekundäre Op: 275 [28-606, N=17] und 330 [28-495]; Wilcoxon-Test für gepaarte Werte, bzw. Mann-Whitney U-Test für nicht gepaarte Werte). Dagegen war die Cortisol-Stimulierbarkeit (IHG mit ausreichender Hypoglykämie) postoperativ bei sekundärer Operation - nicht aber bei primärer Operation - signifikant reduziert auf 74% des Ausgangswertes (Tab.7.4).

Tab. 7.4 Cortisol im IHG bei Diagnose und postoperativ

	Primäre Operation				Sekundäre Operation			
	Diagnose	Post-Op	% ¹	p ²	Diagnose	Post-Op	% ¹	p ²
N	15	21			7	16		
AUC	36911	40294	120	ns	32148	23891	89	<0,03
p (prim.vs sek. Op) ³					ns	<0,04		

AUC (nMol/L/90 Min); ¹ Prozentuale Veränderung im Vergleich zur Diagnose, ausschließlich für vergleichbare Datenpaare berechnet; ² Post-Op vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte); ³ Vergleich primäre Op vs sekundäre Op (Mann-Whitney U-Test für nicht-gepaarte Werte)

Aus den gleichen Gründen wie in den vorhergehenden Kapiteln - verschiedene Zahl von Patienten mit Diabetes mellitus, Veränderung der Glukosetoleranz durch die Octreotide Behandlung und die operative STH-Senkung - wurde auch eine qualitative Analyse der Ergebnisse des IHG (ausreichende Hypoglykämie) und des Metopirontestes durchgeführt. Die Bewertung und Klassifizierung erfolgte wie in Kapitel 4.4.4.1.2.

Tab. 7.5 ACTH/Cortisol Achse bei primärer Operation und sekundärer Operation.

	Primäre Operation			Sekundäre Operation		
	Diagnose (N=15/2) ¹	Post-Op (N=20/2)	p ²	Diagnose (N=7/7)	Post-Op (N=16/7)	p ²
IHG/Metopiron						
Normal	13 (76) ³	13 (59)		8 (58)	8 (35)	
Partiell insuff.	3 (18)	5 (22)		3 (21)	6 (26)	
Komplett insuff.	1 (6)	2 (9)	ns	3 (21)	9 (39)	ns
p (prim. Op vs sek. Op) ⁴				ns	<0,05	

¹ in Klammern Anzahl der *IHG/Metopiron* Tests; ² Post-op vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte); ³ Zahl der Patienten, in Klammern Prozent der Gesamtzahl. ⁴ Vergleich beider Gruppen in Bezug auf substitutionspflichtige (= komplett insuffiziente) / nicht substitutionspflichtige (=normale oder partiell insuffiziente) Patienten (Fischers exakter Test, zweiseitig)

Bei primärer Therapie war kein Unterschied zwischen den initialen und den postoperativen Ergebnissen vorhanden. Bei sekundärer Operation hatte sich postoperativ die AUC des Cortisols im IHG hingegen signifikant verschlechtert (p<0,04, N=14). Entsprechend waren, bei etwa gleicher Ausgangslage, postoperativ weniger Patienten substitutionspflichtig für Hydrocortison nach primärer als nach sekundärer Operation (2 bzw. 9 Pat., Chi² 4,8; p<0,05, Fischers exakter Test, zweiseitig).

7.3.2.2 Hypophysen-Gonaden Achse

Die Analyse beschränkt sich auf die LH-Werte, da die Bestimmung des FSH erst seit 1983 möglich war und damit für die Patienten mit primärer Operation (1978-1988) nur unvollständige FSH Daten vorlagen. Die beiden Therapiegruppen hatten eine vergleichbare Zusammensetzung an Männern bzw. prä- und postmenopausalen Frauen (50%, 21% und 29%, primäre Operation, bzw. 46%, 33% und 21%, Octreotide Vorbehandlung). Wegen der schwierigen Interpretation sinkender LH-Werte bei postmenopausalen Frauen (physiologische Abnahme mit zunehmendem Alter oder pathologisch erniedrigte Werte) wurden die LH-Daten postmenopausaler Frauen nicht berücksichtigt.

Prä- und postoperativ war die basale LH Konzentration in beiden Gruppen im niedrigen Normalbereich und zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden (Tab.7.6). In beiden Therapiegruppen war die mediane LH Reaktion auf LHRH bei Diagnose geringgradig subnormal bzw. normal, aber postoperativ signifikant reduziert. Zwischen den beiden Gruppen bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

Tab. 7.6 LH im LHRH-Test bei Diagnose und postoperativ

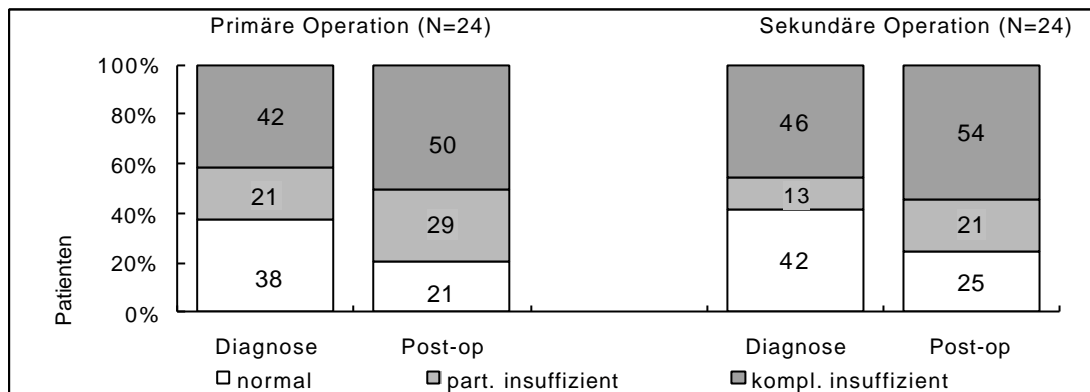
LH	Primäre Operation (N=17)				Sekundäre Operation (N=19)			
	Diagnose	Post-Op	%	p	Diagnose	Post-Op	%	p
Basal	4,2	3,4	81	ns	2,5	3,0	120	ns
Peak	19,4	14,8	76	<0,02	21,0	11,2	56	<0,03
AUC	909	666	73	<0,02	926	521	56	<0,02

LH basal und Peak in E/L, AUC in E/L/60 Min; %; Prozent des Wertes bei Diagnose p; postoperativ vs Diagnose (Wilcoxon Test für gepaarte Werte)

Die qualitative Analyse nach Insuffizienzgraden ist in Abb.7.2 dargestellt. Von einem qualitativ vergleichbar eingeschränktem Ausgangsbefund (nur 38%, bzw. 42% der Patienten mit normaler LH Sekretion) hatte sich die LH-Sekretion bei beiden Gruppen in etwa gleicher Weise weiter verschlechtert (nur noch 21%, bzw. 25% mit normaler LH-Sekretion).

Postoperativ war der Anteil an substitutionspflichtigen prämenopausalen Frauen, bzw. Männern in beiden Gruppen etwa gleich (3/24 [13%] nach primärer und 5/24 [21%] nach sekundärer Operation). Zwischen den Kliniken A und C bestand für keine der beiden Therapiegruppen ein signifikanter Unterschied in der LH Stimulierbarkeit oder der Häufigkeit der Substitutionspflicht (Mann-Whitney U-Test für nicht gepaarte Werte).

Abb. 7.2 Patienten mit normaler, bzw. partiell oder komplett insuffizienter LH Funktion



Angaben in Prozent der jeweiligen Gruppe.

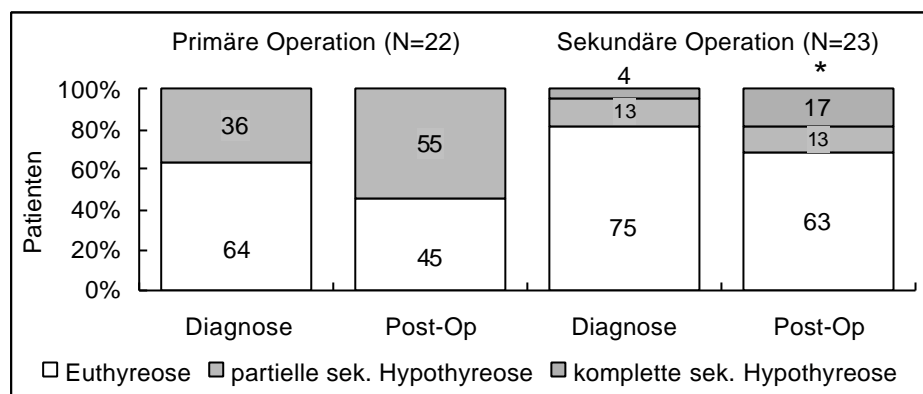
7.3.2.3 Hypophysen-Schilddrüsen Achse

Ein direkter Vergleich der Schilddrüsenhormone zwischen den beiden Therapiegruppen war nicht möglich, da während des insgesamt 20-jährigen Beobachtungszeitraums (1978-1998) die Bestimmungsmethoden der Schilddrüsenhormone mehrfach wechselten und die Werte größtenteils nicht umwandelbar waren. Die Ergebnisse der TSH Bestimmungen wurden entsprechend der zuletzt verwendeten Methode umgerechnet. Die Beurteilung der Hypophysen-Schilddrüsen Achse erfolgte unter Berücksichtigung der jeweils gültigen Normalwerte der Schilddrüsenhormone ausschließlich qualitativ. Ausgeschlossen wurden drei Patienten mit primärer Schilddrüsen-Erkrankung (primäre Hypo-, bzw. Hyperthyreose). Die Analyse unterschied folgende Funktionsgruppen:

- Euthyreot: normale basale und stimulierte TSH Konzentration, normale Konzentration der Schilddrüsenhormone (in der jeweils benutzten Methode),
- Partielle sekundäre Hypothyreose: normale basale TSH Konzentration ohne ausreichenden Anstieg nach TRH Stimulation, niedrige, jedoch noch normale Konzentration der Schilddrüsenhormone,
- Komplette sekundäre Hypothyreose: erniedrigte basale TSH Konzentration, ohne Stimulationsantwort, Konzentration der Schilddrüsenhormone erniedrigt.

Die qualitative Analyse nach Insuffizienzgraden ist in in Abb. 7.3 dargestellt. Bei ungleicher Ausgangslage (größerer Anteil an Patienten mit partieller Insuffizienz bei Diagnose in der Gruppe mit primärer Operation) wurde nach primärer Operation kein Patient komplett TSH insuffizient, nach sekundärer Operation jedoch 3 Patienten.

Abb. 7.3 Hypophysen-Schilddrüsen Achse bei Diagnose und postoperativ

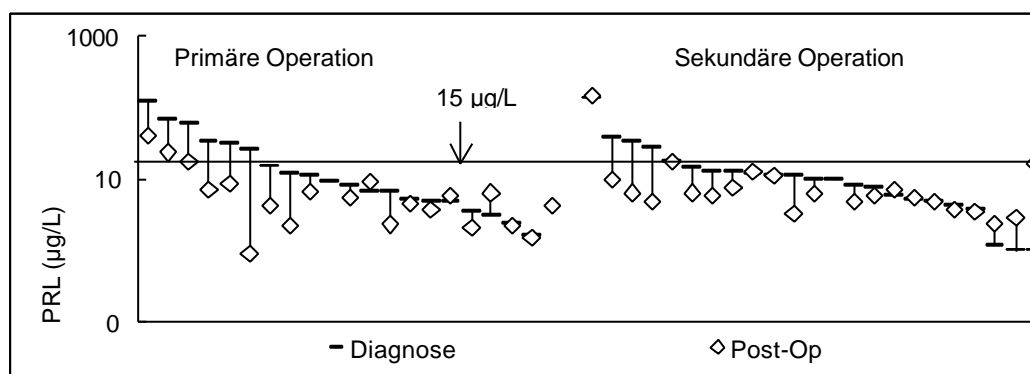


Angaben in Prozent der jeweiligen Gruppe. * $p < 0.03$; primäre vs sekundäre Operation (Mann-Whitney U-Test für nicht-gepaarte Werte)

7.3.2.4 Prolaktin

Abb.7.4 zeigt die individuellen PRL-Werte vor und nach primärer, bzw. sekundärer Operation. Mit wenigen Ausnahmen ist die Konzentration postoperativ niedriger als initial.

Abb. 7.4 Basale Prolaktin Konzentration bei Diagnose und postoperativ



PRL in logarithmischer Skala. 15 $\mu\text{g/L}$ = oberer Normgrenzwert für Männer. Der Wert für Frauen (25 $\mu\text{g/L}$) wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingetragen

Die mediane basale PRL Konzentration war in beiden Gruppen initial normal (Tab.7.7). Sowohl nach primärer (signifikant), wie auch nach sekundärer Operation waren die basale und die stimulierte PRL Konzentration geringfügig niedriger als bei Diagnose. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren weder bei Diagnose, noch postoperativ signifikant.

Tab. 7.7

Basale und stimulierte PRL Konzentration

PRL (µg/L)	Primäre Operation			Sekundäre Operation		
	Diagnose	Post-Op	p ¹	Diagnose	Post-Op	p ¹
N	20	20		23	22	
Basal	8,7	5,0	<0,003	10,0	6,0	ns
Stimuliert	23,4	18,5	<0,01	18,7	17,1	ns

PRL in µg/L; ¹ p, Post-Op vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

Der Anteil an Patienten mit Normo-, Hyper- oder Hypoprolaktinämie war zwischen den Therapiegruppen weder bei Diagnose, noch postoperativ signifikant verschieden (bei Diagnose: Normo-, Hyper- und Hypoprolaktinämie: 40%, 30%, 30% bzw. 57%, 17%, 26% bei primärer [N=20] bzw. sekundärer Operation [=23] und postoperativ 45%, 5%, 50% und 59%, 5%, 36%). In beiden Gruppen hatte also in etwa gleicher Weise die Zahl der Patienten mit Hyperprolaktinämie ab- und der mit Hypoprolaktinämie zugenommen. Die Analyse berücksichtigte den geschlechtsspezifischen Unterschied der Normalwerte [Frauen bis 25 µg/L, Männer bis 15 µg/L].

Die TRH stimuliert PRL-Sekretion war bei Diagnose und postoperativ in der Gruppe mit sekundärer Operation schlechter als in der mit primärer Operation (Normale Stimulation: Diagnose: 22% und 36% bzw. postoperativ: 80% und 47% für sekundäre vs primäre Operation). Die Differenz zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant.

Zusammenfassung

Die Octreotide Vorbehandlung ergab insgesamt keinen erkennbaren Vorteil für den Erhalt der HVL-Funktion. Die Operation nach Vorbehandlung schonte die Hypophysen-Nebennieren Achse weniger, die Hypophysen-Gonaden Achse in vergleichbarer Weise und die Hypophysen-Schilddrüsen Achse, sowie die PRL Sekretion etwas besser, als die primäre Operation.

7.3.3 Glukosetoleranz

Die mediane Nüchtern-Glukose-Konzentration der Patienten ohne vorbestehenden Diabetes mellitus wurde nach primärer Operation von 5,0 auf 4,4 mMol/L, ($p < 0,05$) gesenkt und nach sekundärer Operation von 5,1 auf 4,5 mMol/L, ($p < 0,02$) (Tab.7.8). Die Nüchterglukose Konzentration, sowie die AUC Glukose war für die Gruppe mit primärer Operation bei Diagnose signifikant niedriger als für die Gruppe mit sekundärer Operation. Postoperativ

bestand für keinen der untersuchten Parameter ein Unterschied zwischen den Gruppen. Der Glukose-Anstieg, die Insulin-Reaktion und der Insulin/Glukose Quotient im oGTT waren postoperativ sowohl nach primärer wie auch nach sekundärer Operation signifikant niedriger als bei Diagnose. Der Unterschied der Glukose Konzentration zwischen den Gruppen bei Diagnose war postoperativ nicht mehr vorhanden.

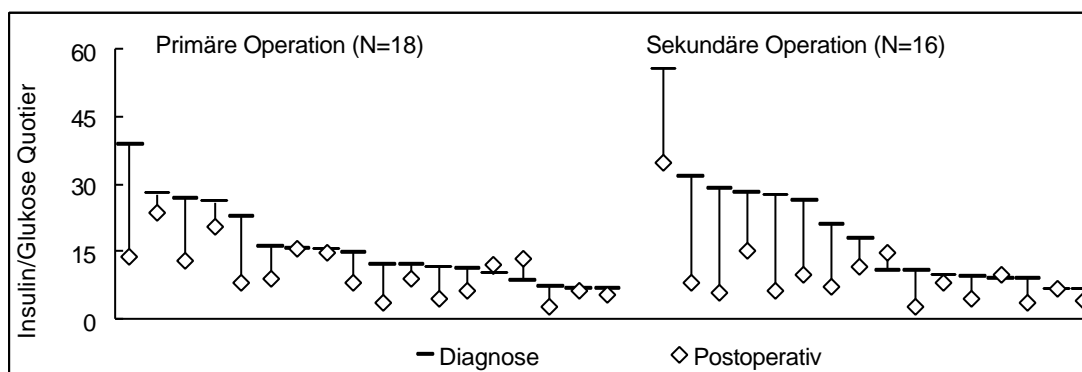
Tab. 7.8 Glukose, Insulin und Insulin/Glukose Quotient während des oGTT

		Primäre Operation (N=18)				Sekundäre Operation (N=16)			
		Diagnose		Post-op		Diagnose		Post-op	
Glukose	Basal	5,0	3,7-6,3	4,5	3,5-6,3 **	5,1	4,0-7,8	4,5	3,3-5,7 ***
	2-h	6,9	3,7-9,6	5,2	3,7-10,1	7,7	4,3-14,3	5,9	3,5-7,7
	AUC	1238	664-1523	1004	701-1685 *	1433	965-2456	1145	828-1407 ****
Insulin	AUC	16049	6542-48300	10418	3180-25335 ****	24025	8490-103521	8300	2448-44382 ***
I/G Quotient		5,1	1,2-40,0	2,4	4,0-15,4 ***	4,0	1,9-42,0	2,5	1,0-25,0 ***

Glukose Basal, 2h-Wert (mMol/L), AUC (mMol/L/180 Min), Insulin AUC (mE/L/180 Min), I/G Quotient Insulin/Glukose Quotient (mE/mMol) jeweils Median und Bereich; ¹ Post-op vs Diagnose (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte); * p<0,05; ** p<0,02; *** p<0,01; **** p<0,001

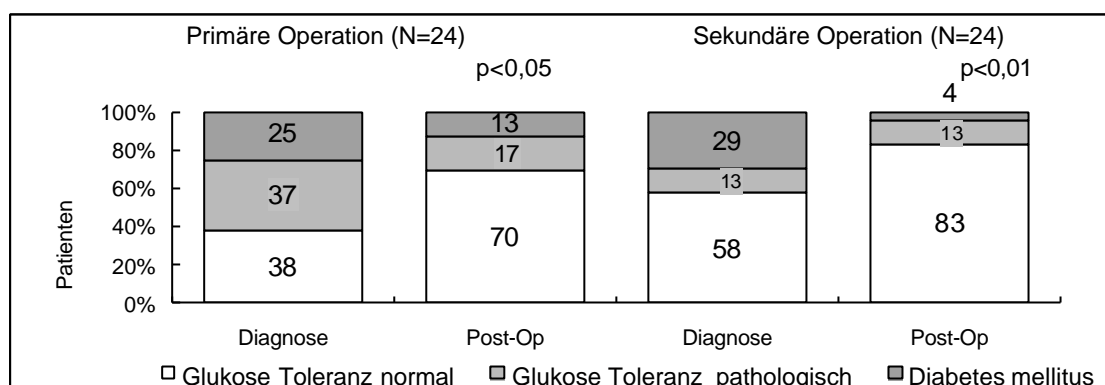
Die individuellen Insulin/Glukose Quotienten sind in Abb.7.5 wiedergegeben. Es ist erkennbar, daß die Besserung umso stärker war, je höher der Quotient - also je ausgeprägter die Insulinresistenz - anfangs war.

Abb. 7.5 Insulin/Glukose Quotienten des oGTT bei Diagnose u. postoperativ



Der Anteil der Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder manifestem Diabetes mellitus verringerte sich postoperativ von initial 62% auf 30% bei primärer Operation, bzw. von 42% auf 17% bei sekundärer Operation (Abb. 7.6). Die Differenz zwischen den Gruppen war weder bei Diagnose noch postoperativ signifikant.

Abb. 7.6 Glukose Toleranz und Diabetes mellitus bei Diagnose und postoperativ



Angaben in Prozent der jeweiligen Gruppe. Post-op vs Diagnose (Wilcoxon Test für gepaarte Werte)

7.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Nach präoperativer Octreotide Therapie wurde eine Vollremissionen im Vergleich zur primären Operation mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit erreicht. Diese Differenz war jedoch nicht signifikant. Für die Teilremission ergab sich kein Vorteil. Der Erhalt der HVL-Funktion und die Besserung der Glukosetoleranz waren bei primärer und sekundärer Operation vergleichbar.

Die spezialisierte Klinik hatte tendenziell bessere Ergebnisse sowohl bei primärer wie auch bei Operation nach Vorbehandlung. Signifikant war die Differenz jedoch nur für das Kriterium der Vollremission bei primärer Operation.

Aus diesen Ergebnissen ist keine Indikation für eine Octreotide Therapie vor einer Akromegalie-Operation abzuleiten. Mögliche andere Vorteile - bessere Glukosetoleranz vor der Operation, Rückgang von Weichteilsschwellungen im Rachenbereich mit leichter Intubation zur Narkose u.a. - sind hiervon nicht berührt.

8-Langzeit Therapie mit Octreotide

8.1 Einleitung und Fragestellung

Dieser Kapitel analysiert die Wirksamkeit einer Langzeit-Therapie mit dem Somatostatin Analogon Octreotide bei Patienten ohne ausreichende STH Senkung durch andere Therapieformen. Besonderes Interesse erhalten die Persistenz der STH supprimierenden Wirkung (Beobachtungsdauer bis zu 10 Jahre) und die Nebenwirkungen der Therapie.

8.2 Patienten und Methodik

Dreizehn Patienten wurden über einen mittleren Zeitraum von 7,7 Jahren (3-11 J) mit Octreotide behandelt (Tab.8.1). Zum Zeitpunkt der Datenanalyse wurden

7 Patienten seit mindestens 10 Jahren und

3 Patienten seit 9, 5, bzw. 3 Jahren behandelt.

Drei Patienten beendeten die Therapie: 1) im 3. Jahr bei normaler STH Konzentration im Octreotide Auslaßversuch nach vorausgegangener Bestrahlung, 2) im 4. Jahr der Therapie nach Komplikation durch Octreotide-induzierte Gallensteine mit septischer biliärer Pankreatitis und 3) im 6. Jahr wegen Veränderung des Wohnsitzes. Sieben der 13 Patienten hatten vor der Octreotide- eine Strahlentherapie erhalten (im Median 4 Jahre vorher, Bereich 1 Mo - 12 Jahre).

Die Octreotide Therapie wurde von initial 3x100 µg/d s.c. in monatlichen Abständen auf 3x200 µg/d bzw. 3x500 µg/d gesteigert. Vom 6. Monat der Therapie an wurde diejenige Dosierung als individuelle Dauertherapie weitergeführt, die einen maximal suppressiven Effekt auf die STH Konzentration gezeigt hatte. Die mittlere Dosis (\pm SE) betrug danach 646 \pm 217 µg/d und zuletzt - bei veränderter Patientenzahl - 334 \pm 35 µg/d.

Die folgenden Untersuchungen wurden jährlich einmal innerhalb einer Woche durchgeführt: STH Profil, IGF-1 Bestimmung, oGTT und HbA1, LHRH/TRH Test, IHG bzw. Metopiron Test, Vitamin B12 Konzentration und Oberbauchsonographie (Details siehe "Methodik").

8.3 Ergebnisse

8.3.1 STH und IGF-1 Konzentration

Die vor der Octreotide Behandlung durchgeführte Therapie hatte die STH Konzentration von initial 67,5 µg/L (Bereich 2,5-703) auf 6,0 µg/L (2,2-100,0) gesenkt (Median der Profil-MW). IGF-1 Werte bei Diagnose lagen überwiegend nicht vor, da deren Bestimmung vor 1985 nicht möglich war. Die individuellen STH- und IGF-1 Werte vor und während der Octreotide Therapie sind in Abb.8.1 dargestellt.

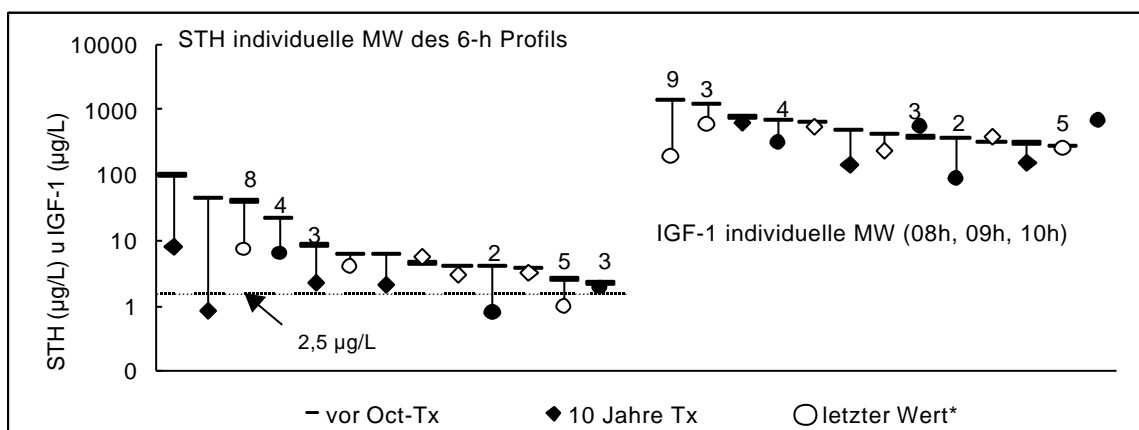
Tab. 8.1

Patienten Charakteristika

Pat. Nr.	Diagnose	Geschlecht	Octreotide Therapie			STH±SE µg/L MW Profil bei Diagnose	Therapie vor Octreotide
			Beginn Alter (J)	Letzte U. Alter (J)	Dauer der Therapie (J)		
128	1986	m	25	36	11	703 ±19,3	tf-ts-Rad-DA
53	1982	m	35	45	10	321,7 ±12,9	ts-Rad-DA
21	1972	w	37	40	4	119,2 ± 3,8	Rad-ts-tf-Rad-Da
129	1985	w	31	39	9	104,4 ± 2,7	ts-DA
58	1969	w	41	51	10	84,5 ±10,4	ts-Rad-DA
26	1980	m	48	58	10	80 ± 0,0	ts-Rad
78	1991	w	34	39	5	67,5 ± 4,1	ts-ts-Rad
66	1982	w	49	59	10	15,8 ± 0,7	ts-ts-DA
16	1983	w	56	66	10	7,8 ± 0,5	ts-DA
33	1972	m	61	63	3	7,3 ± 0,2	tf-Rad-DA
118	1979	w	67	77	10	5,7 ± 1,0	DA*
36	1981	m	44	49	6	3,7 ± 0,4	ts
125	1988	m	38	41	3	2,5 ± 0,0	ts
7 w / 6 m			Mittelwert			Median (Bereich)	
			44	51	7,7	67,5 (2,5-703,0)	

ts, transsphenoidale Operation; tf, transfrontale Operation; Rad, Strahlentherapie; DA, Dopamin Agonisten; * Op abgelehnt

Abb. 8.1 Individuelle STH- (MW Profil) u. IGF-1 Werte vor und während der Octreotide Therapie



STH, IGF-1 in logarithmischer Skala; * STH/IGF-1 Konzentration im letzten Jahr der Therapie für Patienten mit <10 Jahren Therapiedauer. Bei Patienten mit Therapiedauer <10 Jahre ist die Therapiedauer (Jahre) über den Werten angegeben; die 2,5 µg/L Linie entspricht einer Teilremission; gefüllte Symbole kennzeichnen bestrahlte Patienten

Tab.8.2 gibt die quantitative Analyse der STH und IGF-1 Daten wieder. Durch Octreotide

(300 µg/d) wurde der mediane STH-Wert des Profils bereits nach einem Monat von 6,0 µg/L (Bereich 2,2-100) auf 3,6 µg/L (0,9-88,8) gesenkt (nicht in Tabelle) und - nach individueller Dosisanpassung - nach einem Jahr der Therapie auf 3,1 µg/L (0,8-23,3). Die mediane IGF-1 Konzentration wurde von initial 447 µg/L (Bereich 272-1351) nach einem Jahr auf 357 µg/L (58-1215) gesenkt. Danach änderten sich die STH- und die IGF-1 Konzentration nur noch unwesentlich.

Sechs Patienten ohne vorhergehende Strahlentherapie erreichten im dritten Jahr 70% des STH Wertes vor Therapie. Im weiteren Verlauf blieb die Reduktion des STH bei diesen Patienten stabil. Patienten mit Strahlentherapie (N=7) hatten im 2. Jahr eine Reduktion des STH auf 30% des Wertes vor Therapie, mit einer weiteren Reduktion auf weniger als 10% vom 5. Jahr an. Dieser zunehmende Effekt war ausschließlich auf 3 dieser 7 Patienten zurückzuführen (Interval nach Strahlentherapie 3, 4 und 7 Jahre).

Die Medianwerte des spontan im STH Profil erreichten Nadirs und die des oGTT sind vergleichbar. Im Gegensatz hierzu sind die 08.00 h Einzelwerte des Profils deutlich höher und eignen sich daher nicht zur Beurteilung des Therapieerfolges.

Tab. 8.2 STH (Profil und oGTT) und IGF-1 Konzentration

		Während Octreotide Therapie							
	Diagn.	vor Oct-Tx	1. Jahr	2. Jahr	4. Jahr	6. Jahr	8. Jahr	10. Jahr	
N	13	13/12	13	13	10	8	8	7	
Profil	MW	67,5	6,0	3,1 ***	3,0 ***	3,6 *	2,9 **	2,8 **	3,0 ns
	Nadir (Profil)	54,8	3,8	1,7 ***	1,4 ***	2,3 **	1,3 **	1,5 **	1,9 **
	Basal	71,0	7,1	4,4 ***	5,8 ***	6,9 *	5,3 *	4,2 *	4,5 ns
IGF-1	MW		447	357 **	380 ns	335 ****	363 ns	420 ns	310 *
oGTT	Nadir	29,8	5,4	4,0 ***	1,8 ****	2,2 ***	1,7 **	2,5 **	1,2 *
	AUC	9000	1941	1072 ***	411 ****	506 ***	480 **	621 **	307 *

Um die Übersichtlichkeit zu erhalten werden die STH und IGF-1 Konzentrationen nur für jedes 2. Jahr angegeben. STH (µg/L) bzw. STH AUC (µg(L/180 Min), IGF-1 (µg/L); N, Anzahl der Patienten; * p<0.05, ** p<0.02, *** p<0.01, **** p<0.005 alle Berechnungen vs vor Oct-Tx, (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

Tab.8.3 führt die Zahl der Patienten an, die zu einem bestimmten Zeitpunkt die angegebenen Therapiekriterien erfüllten. Danach erreichte jeweils nur ein Teil der Patienten eine Teilremission, Vollremission oder einen normalen IGF-1 Wert. Es wird deutlich, daß auch der spontane STH Nadir des Profils, bzw. die normale IGF-1 Konzentration nicht völlig mit dem Kriterium des STH Nadir im oGTT übereinstimmen.

Tab. 8.3 Anzahl der Patienten, die das jeweilige Therapie-Kriterium erreichten

		Vor Oct-Tx	1.J	2.J	4.J	6.J	8.J	10.J
<i>N</i>		13	13	13	10	8	8	7
Profil	Pat. mit STH MW<2,5 µg/L	2	4	6	3	4	3	3
	Pat. mit STH Nadir (Profil)<1,0 µg/L	-----	3	3	3	1	2	2
IGF-1	normal	-----	6	5	5	3	3	3
oGTT	Pat. mit STH Nadir<1,0 µg/L	-----	1	4	4	1	1	4

Vor Oct-Tx, vor Beginn der Octreotide Therapie, N: Zahl der Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt der Octreotide Therapie

8.3.2 Hypophysenfunktion

Da die meisten Patienten bereits mehrere Therapieschritte durchlaufen hatten (siehe Tab.8.1), lagen vor Beginn der Octreotide Therapie erhebliche Einschränkungen der Hypophysenfunktion vor. Sechs Patienten hatten eine komplette und drei eine partielle HVL-Insuffizienz (je einmal ACTH, TSH und LH/FSH). Während der Octreotide Therapie blieb die individuelle Substitutionstherapie unverändert. Bei einer Patientin mit kompletter ACTH/Cortisol Insuffizienz nach Strahlentherapie trat allerdings eine langsame Normalisierung der ACTH/Cortisol Achse auf, so daß die Hydrocortison Substitution im 8. Jahr der Octreotide Therapie abgesetzt werden konnte.

Kein Patient hatte vor der Octreotide Therapie eine Hyperprolaktinämie. Ein Patient entwickelte 10 Jahre nach Strahlentherapie (im 7. Jahr der Octreotide Therapie) eine geringgradige Hyperprolaktinämie, wahrscheinlich als Strahlen-induzierte, hypothalamische "Enthemmungs"-Hyperprolaktinämie.

8.3.3 Glukosetoleranz

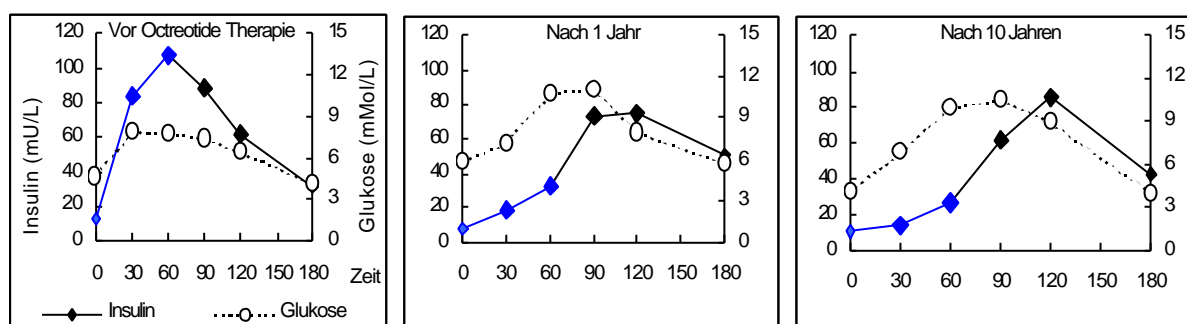
Vor der Octreotide Therapie war der Median der Nüchtern-Glukose Konzentration aller Patienten mit 4,5 mMol/L im Normbereich (Bereich 3,2-5,8). Danach schwankte die Konzentration - bei wechselnder Gruppenzusammensetzung - zwischen 5,3 (4,2-7,3) mMol/L im 3. Monat (unter der höchsten Octreotide-Dosis von 1500 µg/d) und 4,0 (3,3-4,5) mMol/L im 10. Jahr der Therapie. Bei einer 76 Jahre alten, übergewichtigen Patientin manifestierte sich im 9. Behandlungsjahr ein Typ-2 Diabetes mellitus. Alle anderen Patienten hatten durchgehend normale Nüchternglukose Werte. Dagegen stieg der mediane 2-h Wert des oGTT von initial 6,6 (5,1-9,5; N=13) mMol/L auf ein Maximum von 10,1 mMol/L (5,5-22,6, N=10) unter einer Octreotide Dosis von 600 µg/d an, um danach im 6. Jahr der Therapie - trotz Dosis-Erhöhung - wieder leicht abzufallen bis auf 8,4 (6,2-12,7, N=8). Gemessen am

Kriterium des 2-h Wertes im oGTT nahm also der Anteil an Patienten mit normaler Glukosetoleranz ab und zwar von 11 Patienten (85%) vor Octreotide auf nicht mehr als 50% zu jedem Zeitpunkt während der Octreotide Therapie. Der HbA1-Wert änderte sich dagegen nur geringfügig von 5,4% (N=13) auf 6,0% (N=7) am Ende der Beobachtungszeit.

Die Hemmung der Insulin-Sekretion und die Veränderung der Glukosekinetik im oGTT durch Octreotide wurden bereits in den Kapiteln 6 und 7 angesprochen. Hier soll jetzt näher darauf eingegangen werden.

Die Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Nüchtern Glukosewerten und dem HbA1-Wert einerseits und dem 2-h Glukosewert des oGTT liegt in einer Veränderung der Insulinkinetik während des oGTT (Abb.8.4). Die frühe Insulin Antwort (0 bis 60 Minuten) wurde durch Octreotide gehemmt. Das Maximum wurde erst nach 120 Minuten erreicht, war dann aber sogar höher als vor Octreotide Therapie. Der Median der Glukose AUC stieg nur leicht auf 119% des Ausgangswertes an (Median aller Jahre), während die Insulin AUC durch Octreotide deutlich stärker supprimiert wurde auf 55% des Ausgangswertes. Der aus den jeweiligen AUC's errechnete Insulin/Glukose Quotient nahm daher deutlich ab, die Insulinsensitivität also zu (Tab.8.4). Auf Grund dieser veränderten Insulinkinetik spiegelte demnach der 2-h Glukose-Wert des oGTT unter der Octreotide Therapie die Glukosetoleranz nicht in der gewohnten Weise wieder.

Abb. 8.4 Veränderung der Insulin/Glukose Kinetik im oGTT.



Insulin und Glukose, Median von 6 Patienten, vor Octreotide Therapie, nach 1 und 10 Jahren 300 µg/d Octreotide

Vom 9. Jahr der Therapie an waren die medianen Insulinwerte höher (Tab.8.4) infolge eines deutlichen Anstieg bei vier Patienten (im 51., 58. und 66. Lebensjahr, bzw. mit Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 im 76. Lebensjahr).

Tab. 8.4 Glukose, Insulin und Insulin/Glukose Quotient während des oGTT

Jahr	Basal	1	2	4	6	8	10
(N)	13	13	13	6	8	8	6
Glukose AUC	1232	1567 *	1431 *	1494 *	1494 ns	1437 ns	1380 ns
Insulin AUC	14823	10101 *	9153 *	7907 *	5944 ns	6390 *	14676 ns
I/G Quotient	14,8	6 **	7 *	5,6 **	4,1 *	4,8 *	9,9 ns

Glukose AUC (mMol/L/180 Min, Median), Insulin AUC (mE/L/180 Min, Median), Insulin/Glukose Quotient (mE/mMol, Median), * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; Untersuchungszeitpunkt vs Basal (vor Octreotide Therapie, Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

8.3.4 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der Octreotide Therapie waren Sludge in der Gallenblase, Entwicklung von Gallensteinen, Senkung der Serum Vitamin B-12 Konzentration und Veränderungen an der Magenschleimhaut.

Gallensteine

Vor Beginn der Octreotide Therapie hatte eine Patientin Gallensteine. Im 4. Jahr der Therapie wurden Gallensteine bei 6/13 und Sludge bei einem Patienten nachgewiesen. Fünf Patienten wurden cholecystektomiert unter folgenden Indikationen: Hausärztlich veranlaßt (N=1), intrahepatische Cholestase bei steingefüllter Gallenblase (N=1), Gallenkoliken (N=1) und cholangiogene Sepsis mit biliärer Pankreatitis (N=2). Im Verlauf einer dieser Operationen kam es zu akzidenteller Ruptur der Milz, Milzexstirpation, kardialer Dekompensation, Platzbauch und postoperativer Pneumonie.

Vitamin B12

Während der Octreotide Therapie sank die mediane Vitamin B-12 Konzentration ab. Die Veränderung war im 3. und 5. Jahr signifikant (Tab.8.5). Eine Patientin mit vorbestehendem M. Birmer wurde von der Analyse ausgeschlossen. Im 5. Jahr der Therapie waren 7/9 Patienten substituierungspflichtig geworden. Hämatologische oder neurologische Folgen wurden nicht gesehen.

Tab. 8.5 Serum Vitamin B-12 Konzentration während der Octreotide Therapie

	Basal	1. Jahr	2.Jahr	3.Jahr	4.Jahr	5.Jahr	6.Jahr
N	12	12	12	11	9	9	6
Vitamin B12	314,5	277,0	264,6	183,0	274,0	227,0	121,5
p		ns	ns	p=0,05	ns	p=0,05	ns

Werte wurden aufgenommen bis zum Beginn der Substitutionsmedikation. Normalbereich 170-750 pg/ml

Veränderungen an der Magenschleimhaut

Ein Anstieg des intragastralen pH (24-h pH Metrie), inadäquater Anstieg des Gastrins und Entwicklung einer Gastritis - wurden sowohl nach 6-monatiger präoperativer Therapie, wie auch unter Langzeittherapie nach 5 Jahren dokumentiert (zu Einzelheiten siehe 72,73).

8.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Durch eine Octreotide Langzeittherapie bei 13 Patienten ohne ausreichende STH Suppression durch Operation, Strahlentherapie oder Dopamin Antagonisten konnte eine stabile Teilremission bei 6 und eine Vollremission bei 4 Patienten erreicht werden. Die Therapie wurde subjektiv gut vertragen. Trotz einer Suppression der frühen Insulin-Reaktion im oGTT trägt eine Langzeittherapie kein wesentliches Risiko einer Verschlechterung der Glukosetoleranz. Die hohe Inzidenz von Gallensteinen mit potentiellen Komplikationen spricht für die Gallensteinprophylaxe bei Langzeittherapie (z.B. mit oraler Gallensäure-Gabe). Die Vitamin B-12 Konzentration muß kontrolliert und ggf. eine Substitutionstherapie eingeleitet werden.

9-Dopamin Agonisten Therapie

9.1 Einleitung und Fragestellung

Dieser Kapitel analysiert die Wirksamkeit einer Langzeit-Therapie mit einem Dopamin Agonisten (DA) bei 39 Patienten. Die Analyse wird durchgeführt für die Gesamtgruppe, sowie für zwei Untergruppen mit (A) primärer DA Therapie und (B) Therapie nach ungenügend wirksamer anderer Therapie (sekundäre Therapie). Die Ergebnisse werden mit denen der Octreotide Therapie und der Operation verglichen.

9.2 Patienten und Methodik

Die Charakteristika der Patienten sind in Tab.9.1 aufgelistet. Fünfzehn Patienten wurden primär mit einem DA behandelt. Zwölf Patienten begannen die DA Therapie nach einer Operation und für weitere 12 Patienten war die DA Therapie die dritte (N=7), vierte (N=2) oder fünfte (N=3) Therapie. Bei elf Patienten war allein (N=1) oder zusätzlich zu anderen Therapiearten (N=10) eine Strahlentherapie vorausgegangen. Um den Einfluß der protrahierten Strahlenwirkung auf die Analyse möglichst gering zu halten, wurde auf ein kurzes Intervall zwischen den STH Profilen vor und während DA Therapie geachtet (Median 1,6 Mo, Maximum 11,6 Mo). Der Median des Intervalls für die gesamte Gruppe war 4 Mo (1,1-71,0 Mo). Die Evaluierung des Dopamin Effektes erfolgte stets nach Erreichen der individuellen maximalen Dosierung.

Die benutzten Präparate und Dosen sind Tab.9.1 zu entnehmen. Vier Patienten erhielten das Bromocriptin Depot-Präparat Parlodel LAR® (Wirkungsdauer etwa 4 Wochen). Dabei wurden STH-Werte immer unmittelbar vor der nächsten Injektion bestimmt.

Tab. 9.1 Dopamin Agonisten Therapie: Patienten Charakteristika

Pat. Nr.	G ¹	Alter (J)	Tumor Grade Stage	Präparat	Dosierung	Therapie vor DA	Zeit ² (Mo)	Tx nach DA	Dauer-Tx mit DA
85	m	35	2 ---	Bromocriptin	7,5 mg/d	keine	1	keine	
62	m	56	3 O	Bromocriptin	7,5 mg/d	keine	1	ts Op	
6	w	55	3 ---	Bromocriptin	7,5 mg/d	keine	17	ts Op	
114	w	51	1 O	Bromocriptin	7,5 mg/d	ts Op	3	keine	
66	w	46	1 O	Bromocriptin	7,5 mg/d	ts Op	1	Oct	
76	m	56	3 D	Bromocriptin	7,5 mg/d	ts Op / Rad	10,1	keine	
33	m	48	2 ---	Bromocriptin	7,5 mg/d	tk Op / Rad	1,6	Oct	
58	w	23	--- ---	Bromocriptin	7,5 mg/d	ts Op / ts Op / Rad	4	Oct	
60	w	69	1 O	Bromocriptin	15 mg/d	keine	4	keine	
2	w	71	1 O	Bromocriptin	15 mg/d	keine	16	Rad	
20	m	40	2 A	Bromocriptin	15 mg/d	ts Op	2	Oct	
57	w	30	---	Bromocriptin	15 mg/d	tk Op	1	Rad	
5	m	42	--- ---	Bromocriptin	15 mg/d	Radiatio	5	ts Op	
15	w	73	1 O	Bromocriptin	20 mg/d	keine	8	keine	
55	m	68	3 ---	Bromocriptin	20 mg/d	keine	7	keine	
123	m	66	--- ---	Bromocriptin	30 mg/d	keine	16	keine	
37	m	63	2 O	Bromocriptin	30 mg/d	keine	24	ts Op	
115	w	73	2 O	Bromocriptin	30 mg/d	keine	32	Oct	
16	w	53	2 O	Bromocriptin	30 mg/d	ts Op	20	Oct	
25	w	39	1 O	Bromocriptin	30 mg/d	ts Op	10	Oct	
53	m	31	4 O	Bromocriptin	30 mg/d	ts Op / Rad	0,5	Oct	
24	m	27	--- ---	Bromocriptin	30 mg/d	ts Op / Rad	0,7	ts Op	
127	m	26	1 O	Bromocriptin	30 mg/d	ts Op / ts Op / Oc	26	keine	DA+Oct
78	w	34	2 A	Bromocriptin	30 mg/d	Oct / ts Op / Oc / Rad	11	keine	DA+Oct
45	w	26	--- ---	Bromocriptin	30 mg/d	Rad / ts Op	11	keine	DA
52	w	59	2 ---	Bromocriptin	60 mg/d	keine	4	ts Op	
27	w	20	2 A	Bromocriptin	60 mg/d	ts Op	8	Oct	
82	m	43	3 E	Bromocriptin	60 mg/d	ts Op	1	Rad	
101	w	51	3 O	Bromocriptin	60 mg/d	ts Op	21	Rad	
21	w	23	3 ---	Bromocriptin	60 mg/d	Rad / ts Op / ts Op / RAD	0,4	Oct	
79	w	33	3 B/E	Cabergoline	0,2 mg/W	Oct / ts Op	2	keine	DA
129	w	27	3 E	Dopergin	0,2 mg/d	ts Op	1	Oct	DA+Oct
7	w	62	2 A	Dopergin	0,4 md/d	keine	71	keine	DA
118	w	59	--- ---	Dopergin	0,6 mg/d	keine	2	Oct	
74	w	30	2 O	Dopergin	0,8 mg/d	ts Op / Rad	1,1	Rad / ts OP / Oct	
128	m	24	4 C/E	Parlodel LAR	100 mg/M	tk Op / ts Op / Rad / Oct	1	keine	DA+Oct
75	w	58	2 O	Parlodel LAR	200 mg/M	keine	5	ts Op	
112	m	60	3 ---	Parlodel LAR	200 mg/M	keine	5	Ts Op	
117	w	31	3 E	Parlodel LAR	200 mg/M	Ts OP	2	Oct / Rad	
Mittelwert		45,7 Bereich (20-73)							
Männer:46 (24-68) Frauen : 46 (20-73)									

ts, transsphenoidale Op; tk, transkraniale Op, Rad, Strahlentherapie, Oct, Octreotide Therapie; ¹ Geschlecht, ² Zeit zwischen den Profilen vor und während DA Therapie;

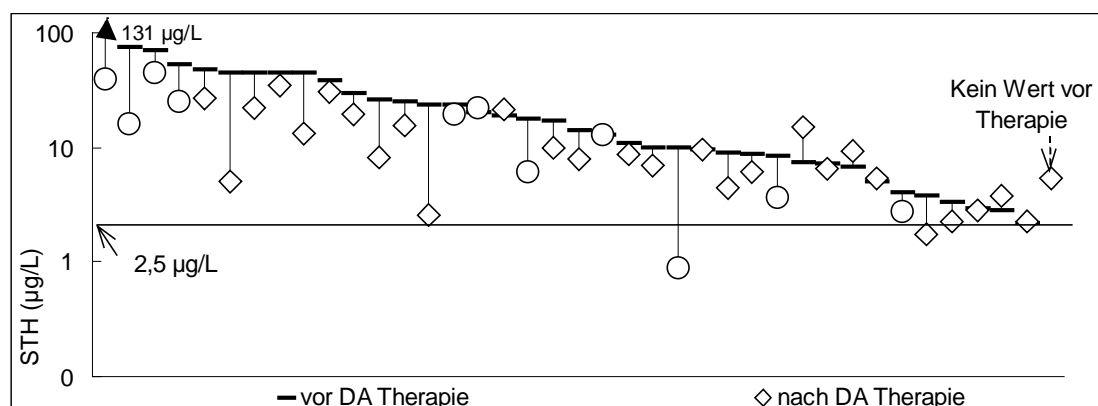
9.3 Ergebnisse

9.3.1 STH Konzentration

Ergebnisse der Gesamtgruppe

Abb. 9.1 zeigt die individuellen Mittelwerte des STH Profils aller Patienten vor und während der DA Therapie. Die unbefriedigende Wirksamkeit bei den meisten Patienten ist ersichtlich.

Abb. 9.1 Individuelle Mittelwerte des STH Profils vor und während der DA Therapie.



○ Bestrahlung vor DA Therapie; STH (µg/L) in logarithmischer Skala; STH 2,5 µg/L Grenzwert für Teilremission.

In Tab.9.2 ist die statistische Auswertung der STH Veränderungen durch die DA Therapie zusammengefaßt. Profil-Mittelwert und Nadir im oGTT wurden signifikant gesenkt, die Suppression der AUC während des oGTT erreichte jedoch nicht die Signifikanzgrenze. Nur ein Patient erreichte eine Vollremission und nur 4 Patienten eine Teilremission.

Tab. 9.2 STH (Median-Werte) vor und während der DA Therapie

(N)		vor DA-Tx (38/34)	während DA-Tx (39/39)	%	p
Profil	MW	15,5	8,6	57,4	<0,0001
oGTT	Nadir	9,4	6,1	62,2	<0,03
	AUC	2979	1802	62,9	ns

STH MW, Nadir (µg/L), AUC (µg/L/180 Min), in Klammern Anzahl der Daten für *Profil/oGTT*; p, während vs vor DA Therapie (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte); %, Prozent des Wertes vor Therapiebeginn, die prozentualen Veränderungen beziehen sich nur auf vollständige Datenpaare

Wegen zu geringer Wirksamkeit wurde eine DA Therapie zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung nur noch bei 3 Patienten als alleinige Therapie und bei 4 weiteren Patienten in Kombination mit Octreotide durchgeführt. Bei 25 Patienten wurde eine andere Therapieform eingesetzt und 7 Patienten waren ohne Therapie.

Alleinige Therapie mit einem Dopamin Agonisten während der gesamten Beobachtungszeit

Eine ausschließliche DA-Therapie erhielten 6 Patienten, die keiner anderen Therapieform zustimmten. Ihre Behandlungsdauer betrug im Median 14 Monate (Bereich 1-50 Mo). Eine deutliche Senkung der STH Konzentration des Profils wurde bei drei Patienten gesehen (Tab.9.3), für den Gruppen-Medianwert wurde jedoch die Differenz zum Ausgangswert bei der kleinen Patientenzahl nicht signifikant. Nur eine Patientin erreichte eine Teilremission.

Tab. 9.3 STH Konzentration bei 6 Patienten mit ausschließlicher DA Therapie.

Patient Nr	Vor DA Therapie	während DA Therapie	%
7	2,9	1,4	48
15	44,5	13,3	30
55	44,8	22,3	50
60	19,1	21,1	111
85	14,1	8,0	57
123	45,0	5,0	11
Median	31,8	10,7	34

STH individuelle MW des 6-h Profils (µg/L), %, Prozent des Wertes vor Therapiebeginn

Primäre und sekundäre Therapie mit einem Dopamin Agonisten

Fünfzehn Patienten wurden primär und 24 Patienten sekundär nach unzureichender Operation und/oder Strahlentherapie (bei 3 Patienten auch Octreotide Therapie) mit einem DA behandelt. Eine primäre DA Therapie wurde eingesetzt, um bei schlechtem Allgemeinzustand eine Operation zunächst zu vermeiden oder auf Wunsch älterer Patienten, die sich nicht zu einer Operation entschließen konnten. Patienten mit primärer DA-Therapie waren daher im Mittel signifikant älter als solche, die DA als Folge-Therapie erhielten ($61,9 \pm 2,5$ Jahre, bzw. $35,6 \pm 2,2$; $MW \pm SE$; $p < 0,0001$). Je älter der Patient desto geringer war die Zahl der vorangegangenen Therapieschritte. ($R = -0,76$; $p < 0,001$, Rang Korrelationskoeffizient nach Spearman). Wegen des Unterschiedes im Alter und der Indikationen wurden die Gruppen getrennt analysiert.

Die mediane Behandlungsdauer war in beiden Gruppen 10 Monate (Bereich 1-147 Mo. und 1-61 Mo bei primärer bzw. sekundärer Therapie). Sowohl alle initialen, wie auch die STH Werte während DA Therapie waren niedriger in der Gruppe mit sekundärer Therapie, die Differenz zwischen den Gruppen war aber nicht signifikant (Tab.9.4). In beiden Gruppen supprimierte die DA Therapie die STH Konzentration (signifikant für das Profil, nicht aber für Nadir und AUC im oGTT). Patienten, die sich anderen Therapien gegenüber als (relativ) resistent erwiesen hatten, reagierten also prinzipiell in gleicher Weise, wie Patienten mit primärer DA Therapie.

Tab. 9. 4

STH bei primärer und sekundärer DA Therapie

(N)		Primäre Therapie (15)				Sekundäre Therapie (24)			
		vor DA-Tx	während DA-Tx	%	p	vor DA-Tx	während DA-Tx	%	p
Profil	MW	25,4	9,9	45,7	<0,002	9,7	7,6	78,4	<0,005
oGTT	Nadir	13,9	8,5	53,6	ns	8	5,3	66,3	ns
	AUC	4438	2600	58,6	ns	2710	1561	57,6	ns

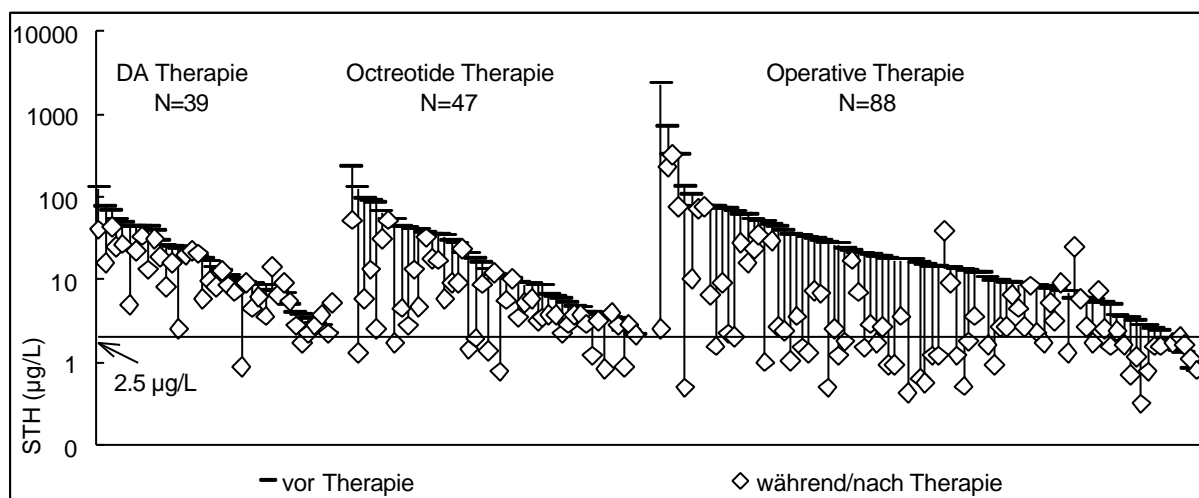
STH MW, Nadir in $\mu\text{g/L}$, AUC oGTT in $\mu\text{g/L/180 Min}$, jeweils Median; %, Prozent des Wertes vor Therapiebeginn, alle Vergleiche beziehen sich nur auf vollständige Datenpaare. Vergleich während vs vor DA-Therapie (Wilcoxon Test für gepaarte Werte). Alle Vergleiche primäre vs sekundäre Therapie nicht signifikant

9.3.1.4. Vergleich der DA Therapie mit Octreotide-Therapie und Operation

Die Therapie-Ergebnisse von 39 Patienten während alleiniger DA Therapie, 47 Patienten mit Octreotide Therapie und 88 Patienten mit Operation wurden miteinander verglichen. Patienten, die zwei oder alle drei dieser Therapie-Arten zu verschiedenen Zeiten erhielten, wurden mehrfach in die Analyse aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Patienten unter gleichzeitiger Octreotide- und DA-Therapie, sowie Patienten mit vorheriger Strahlentherapie. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied der initialen STH Konzentration (Tab.9.5), des Alters- oder des Geschlechts.

Abb.9.3 zeigt die STH-Werte der individuellen Patienten. Eine Teilremission wurde unter DA Therapie nur ausnahmsweise, unter Octreotide öfter, am häufigsten jedoch durch die Operation erreicht. Dies, obwohl der Anteil an Makroadenomen bei Patienten mit DA Therapie signifikant niedriger war (9/24, 38%), als bei Patienten mit Octreotide Therapie (28/43, 65%; $p < 0,03$) oder Operation (73/82, 83%; $p < 0,0001$).

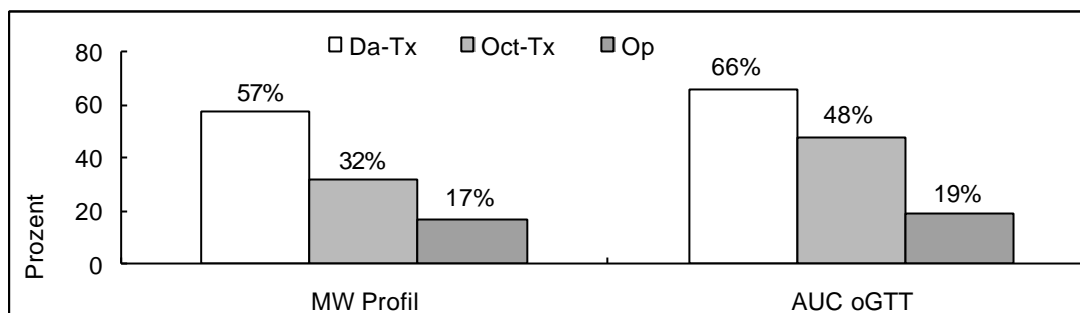
Abb. 9.2 DA-, Octreotide- und operativen Therapie: individuelle Mittelwerte des STH Profils



STH Skala logarithmisch, individuelle Mittelwerte vor und während der jeweiligen Therapie. STH 2,5 $\mu\text{g/L}$ Grenzwert für Teilremission

Dies wird noch deutlicher, wenn die Medianwerte der Gruppen in Prozent des Ausgangswertes vor jeder Therapie dargestellt werden (Abb.9.4).

Abb. 9.3 DA-, Octreotide Therapie und Operation: STH in Prozent der Ausgangswerte.



Angaben in Prozent der medianen STH ($\mu\text{g/L}$) Konzentration der MW (6-h Profil) bzw. der AUC ($\mu\text{g/L/180 Min}$) oGTT

Die statistische Analyse ist in Tab.9.5 zusammengefasst. Die Wahrscheinlichkeit einer Vollremission war für die Octreotide Therapie um das 8,6-fache und für die Operation um das 25-fache höher als für die DA Therapie (Odds ratio 8,6; Chi^2 5,2; $p < 0,05$, bzw. Odds ratio 25; Chi^2 17,8; $p < 0,0001$). Die Wahrscheinlichkeit einer Teilremission war für die Octreotide Therapie nicht signifikant besser als für die DA Therapie (Chi^2 2,6; $p = \text{ns}$), für die Operation jedoch 9,4-fach höher (Odds ratio 9,4; Chi^2 19,5; $p < 0,0001$). Eine „Reduktion um 50%“ war für die Octreotide Therapie um das 2,4-fache und für die Operation um das 4,8-fache wahrscheinlicher als bei DA Therapie (Odds ratio 2,4; Chi^2 3,8; $p = 0,05$ bzw. Odds Ratio 4,8; Chi^2 15,3; $p < 0,0001$). Die DA Therapie ist also die am wenigsten effektive dieser Therapieformen.

Tab. 9.5 Ergebnisse der Therapie mit DA, Octreotide und Operation

		DA Therapie		Octreotide Therapie		Operation	
		Vor (39/34)	Während (39/30)	Vor (47/39)	Während (47/35)	Vor (88/75)	Post-Op (85/80)
Profil	MW	15,5	8,6 ****	11,9	3,8 ****	14,9	2,5 ****
	Basal	18,3	11 **	14,5	7 ***	16,5	3 ***
Pat mit STH<2,5 $\mu\text{g/L}$ (%)		10		23		50	
oGTT	Nadir	9,4	6,1 *	9,4	3,4 ****	10	1,2 ****
	AUC	2979	1802 ns	2067	860 ****	3330	393 ****
Pat. mit STH<1,0 $\mu\text{g/L}$ (%)		3		17		42	

STH MW, Basal (MW aus jeweils erstem Wert des Profils und des oGTT) und Nadir oGTT ($\mu\text{g/L}$). AUC ($\mu\text{g/L/180 Min}$), jeweils Median; in Klammern Anzahl der Daten (Profil/oGTT); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ während vs vor DA-Therapie (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte); fett gedruckte Sternchen bei Ergebnissen der Octreotide -Therapie bzw. Operation für den Vergleich mit den Ergebnissen der DA-Therapie (Mann-Whitney U-Test für nicht gepaarte Werte)

9.3.2 Hypophysenfunktion:

Mögliche Auswirkungen der alleinigen DA Therapie auf die Hypophysenfunktion wurden wegen der kleinen Zahl von Patienten mit primärer und ausschließlicher DA-Therapie nicht analysiert. Bei der überwiegenden Zahl der Patienten war der DA Therapie eine Operation (23/39) oder Bestrahlung (11/39) vorausgegangen. Die entstehenden Untergruppen wurden für eindeutige Aussagen ebenfalls zu klein. Der anhaltende Effekt einer Strahlentherapie wäre ein weiterer Unsicherheitsfaktor für die Analyse.

9.3.3 Glukose Toleranz

Eine orale Glukose Belastung wurde bei 31 Patienten ohne Diabetes mellitus durchgeführt. Die DA Therapie hatte - trotz der zwar geringen, aber signifikanten STH Senkung - keine erkennbare Auswirkung auf die Glukosetoleranz (Tab.9.6). Bei 4 Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus wurde keine Therapieänderung notwendig.

Tab. 9.6 Glukose, Insulin und Insulin/Glukose Quotient während des oGTT

		Vor DA-Therapie (30/32/29)		Während DA-Therapie (29/30/27)		p
Glukose	Basal	4,7	(3,4-8,3)	4,7	(3,4-8,1)	ns
	AUC	1301	(715-2540)	1200	(709-2651)	<0,05
Insulin	AUC	26527	(3012-304078)	28029	(5999-59160)	ns
I/G Quotient		17,9	(2,2-174,9)	20,3	(4,1-72,1)	ns

In Klammern Zahl der Datensätze (*Glukose-Insulin-Insulin/Glukose Quotient*), Glukose Basal, Nüchtern-Wert (mMol/L), AUC (mMol/L/180 Min), Insulin AUC (mE/L/180 Min), Insulin/Glukose Quotient (mE/mMol); p, während vs vor DA Therapie (Wilcoxon-Test für gepaarte Werte)

9.3.4. Nebenwirkungen

Die DA Therapie wurde überwiegend gut vertragen. Dies ist wahrscheinlich zurückzuführen auf eine bewußt niedrige Anfangsdosis und sehr langsame Dosis Steigerung (z.B. Bromocriptin 1,25 mg/Woche). Eine orthostatische Reaktion wurde initial bei drei Patienten unter dem Depotpräparat Parlodel LAR® bei relativ hoher Anfangsdosis (50 mg) gesehen. Bei zwei Patientinnen führte eine Raynaud Symptomatik zum Abbruch der Therapie.

9.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerung

Unter DA Therapie wurde eine Teilremission nur bei 4/39 und eine Vollremission nur bei 1/39 Patienten erreicht. Die DA Therapie war der Octreotide Therapie und diese wiederum der Operation unterlegen. Trotz guter Verträglichkeit und geringer Kosten haben daher Dopamin Agonisten in der Therapie der Akromegalie nur einen geringen Stellenwert.

10-Strahlentherapie

10.1 Einleitung

Die primäre konventionelle Strahlentherapie wurde bei der hier erfaßten Patientengruppe bis 1974 als Alternative zur transkraniellen Operation eingesetzt. Nach 1974 wurde kein Patient primär bestrahlt. Bis 1982 erfolgte die Strahlentherapie als zweite oder dritte therapeutische Option, bei ungenügendem Erfolg von Operation oder Dopamin Agonisten Therapie. Seit der Verfügbarkeit des langwirkenden Somatostatin Analogons Octreotide wurde die Strahlentherapie noch weiter in den Hintergrund gedrängt. Aus den genannten Gründen handelt es sich hier um heterogene Daten, die nur in begrenztem Maße einer systematischen Analyse zugänglich sind.

10.2 Patienten und Methodik

Von 1948 - 1996 erhielten 31 Patienten eine Strahlentherapie. Für 13 (42%) war eine konventionelle Bestrahlung die primäre Therapie. Für zehn (32%), 6 (19%) und 2 (7%) Patienten war die Bestrahlung der zweite, dritte oder vierte Therapieversuch (Tab.10.1).

Bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren lag die erste erfaßte Therapie 50 Jahre zurück. Seither hat sich die Bestrahlungstechnik erheblich verändert. Bis Mitte der 70iger Jahre wurden Dosen von etwa 30 Gy (und höher) über bilaterale Felder appliziert. Danach wurden höhere Dosen (bis zu 45 Gy) in Dreifelder-Technik oder später als Pendelbestrahlung verabreicht mit höherer Gesamtdosis im Fokus. Eine Protonen Bestrahlung („Bragg-peak proton hypophysectomy“, 2 Patienten) in Boston/USA wurde mit noch höherer Dosis im Fokus durchgeführt. In den letzten Jahren ermöglicht die Radiochirurgie mit einem Linearbeschleuniger oder dem sogenannten „Gamma-Knife“ (^{60}Co) in geeigneten Fällen (ein eigener Patient) die einzeitige Applikation hoher Strahlendosen im Fokus.

Eine Analyse des Einflusses der Strahlentherapie auf die HVL-Funktion war nicht sinnvoll. In den frühen Jahren der Beobachtung erfolgte die Dokumentation nicht nach den seit 1975 benutzten Standards (15 Patienten). Die meisten Patienten (68%) erhielten zudem eine oder mehrere zusätzliche Therapien (Tab.10.1), so daß eine Zuordnung evtl. Veränderungen der HVL-Funktion zur Bestrahlung nicht möglich gewesen wäre. Wegen der zu erwartenden Schädigung der HVL-Funktion wurde die Indikation zur Strahlentherapie bevorzugt bei Patienten mit bereits vorhandener HVL-Insuffizienz gestellt. Für 19 Patienten lagen auswertbare Daten zur HVL-Funktion vor Strahlentherapie vor. Eine normale ACTH/Cortisol Achse, basale und stimulierte LH- und basale PRL Konzentration hatten nur noch jeweils zwei dieser Patienten.

Tab. 10.1 Patienten-Charakteristika

Pat	G ¹	Alter	Tx-	Tx-	Verlauf	Dosis	STH ⁴	STH nach Radiatio ⁴	zusätzliche
Nr.		(J)	Jahr ²	Folge ³	(Jahre)	(Gy)	vor R	o/m* Tx (J)	Therapie
60	W	23	1953	1	34			<u>1.3</u>	
60	W	28	1961	1	17			<u>0.5</u>	
5	M	42	1963	1	20	20		5,6	DA/Op
116	W	42	1966	1	5		89.1	83,3	
97	W	36	1971	1	1		13.4	24,7	
89	W	36	1972	1	1	30	48.2	16,6	
124	M	52	1976	1	1		9.8	3,0	
43	W	19	1948	1	29			<u>0.5</u> *	Op
45	W	27	1957	1	38			3,5 *	Op/DA
19	W	37	1958	1	16	30		3,1 *	¹⁹⁸ Au-Seeds
107	W	37	1958	1	19	30		<u>0.5</u> *	¹⁹⁸ Au-Seeds
54	W	29	1968	1	5	29	22.9	3,4 *	Radiatio
21	W	23	1972	1	24	30	123,7	<u>2.3</u> (18)*	Op/Op/Bragg/DA/Oct
72	W	44	1973	2	9	38	135.7	<u>0.5</u> (6)	
33	M	48	1977	2	22	20	7.2	4,5	DA/Oct
2	W	71	1978	2	1	45	48.4	10,2	
50	W	41	1982	2	4	45	5.3	3,5	Oct
14	W	50	1966	2	9	20		3,3 *	⁹⁰ Yttrium-Seeds
74	W	30	1973	2	11	45	51.1	<u>1.7</u> *	DA/Bragg/Op/Oct
24	M	27	1979	2	10			<u>0.7</u> *	Op/Op
26	M	42	1982	2	14	45	60.6	<u>1.8</u> (6)*	Oct
53	M	32	1983	2	13	45	321.7	<u>2.4</u> (9)*	DA/Oct
76	M	56	1977	3	14	56	8.7	<u>2.5</u> (10)	DA
101	W	51	1978	3	5	30	46.9	3,4	DA
57	W	30	1979	3	9		14.6	<u>1.3</u> (6)	
82	M	43	1980	3	6	45	27.6	39,6	DA
58	W	23	1974	3	22	36	320.0	<u>2.2</u> (14)*	DA/Oct
128	M	24	1986	3	11	45	703.0	3,5 *	DA/Oct
39	M	45	1996	3	1	45 GK ⁵	8.9	2,8 *	GK
117	W	31	1991	4	4	40	8.7	2,7	
78	W	34	1995	4	2	45	53.3	6,3 *	Oct plus DA
Mittelwert	37	(19-71)	Median	10,0	(1-38)				

¹ Geschlecht; ² Jahr der Bestrahlung; ³ Therapiefolge: Bestrahlung als 1., 2., 3., bzw. 4. Therapie. ⁴ STH Konzentration vor bzw. nach Strahlentherapie, ohne medikamentöse Therapie, ggf. während Medikamentenpause. Wird erstmalig eine Konzentration des STH < 2,5 µg/L erreicht, so ist dieser Wert fett markiert und unterstrichen. Bei Diagnose der Teilremission sind die Jahre nach Strahlentherapie in Klammern zugefügt. Werte die nach oder während zusätzlicher Therapie erhoben wurden sind durch * gekennzeichnet. Fehlende Angaben entsprechen fehlenden Daten; ⁵ GK, Gamma-Knife; Folgetherapie in der Reihenfolge des Einsatzes. Op; Operation, Bragg, Bragg Peak Protonen Bestrahlung; DA, Dopamin Agonisten; Oct, Octreotide

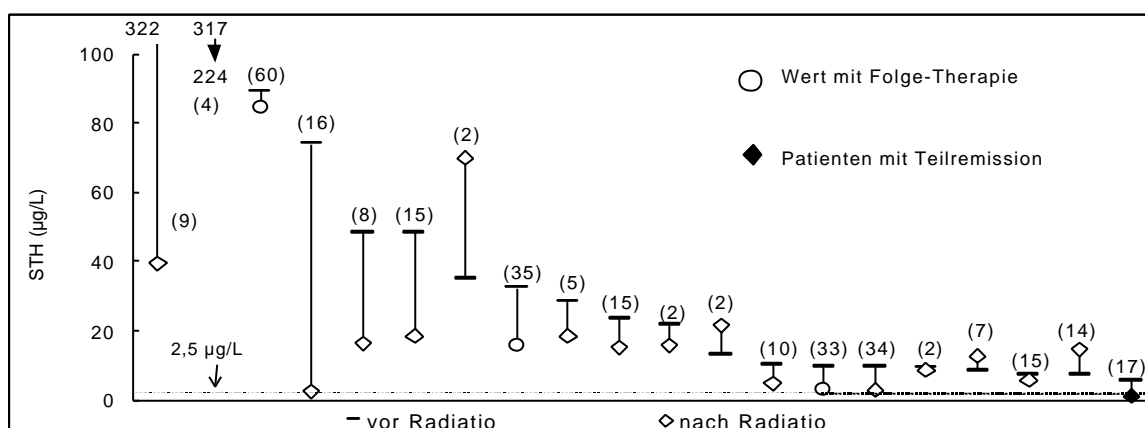
Bei 10/31 (32%) Patienten fehlten STH-Werte vor Strahlentherapie. Sie waren bestrahlt worden, ehe ein STH-Assay zur Verfügung stand (N=7) oder kamen erst nach Bestrahlung zur Betreuung (N=3). Detailliert analysiert wurden die Daten von 21 Patienten (68%), mit STH Werten vor und nach Therapie. Dabei hatten 17 Patienten nach der Bestrahlung keine oder nur eine medikamentöser Therapie erhalten (STH Bestimmung im Auslaßversuch). Vier Patienten wurden nach Strahlentherapie operiert oder erneut bestrahlt, STH Werte dieser kleinen Gruppe lagen vor erster Strahlentherapie und nur nach zusätzlicher Therapie vor.

10.3 Ergebnisse

10.3.1 STH Konzentration

Bei den 17 Patienten ohne weitere Therapie nach der Bestrahlung sank der Median des Profil-Mittelwertes von initial 23,6 µg/L (Bereich 7,2-322) auf 15,8 µg/L (2,6-224; 67%, $p < 0,005$, Wilcoxon-Test für gepaarte Werte). Der Median des Beobachtungszeitraumes war: 10 Monate (Bereich 2-60). Eine Teilremission wurde einmal erreicht. Abb.10.1 gibt die individuellen Veränderungen der STH Mittelwerte des Profils wieder.

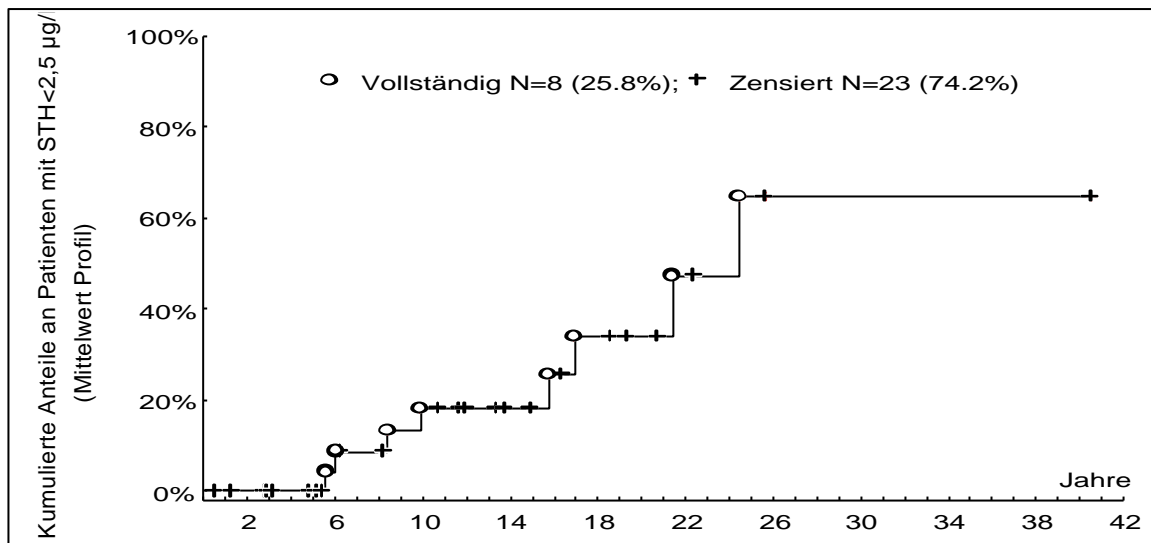
Abb. 10.1 STH vor und nach Strahlentherapie



In Klammern: Intervall zwischen Bestrahlung und Bestimmung des STH-Wertes in Monaten. STH 2,5 µg/L Grenzkonzentration für Teilremission

Eine statistisch sinnvolle Auswertung der Daten aller Patienten war mit der Überlebenszeit Analyse nach Kaplan-Meier möglich. Ein Erfolg der Therapie ist durch das Erreichen der Teilremission ohne weitere Therapie definiert. Daten der Patienten, die dieses Ziel nur mit einer zusätzlichen Therapie erreichten, können benutzt werden, gehen aber als „zensierte Werte“ in die Analyse ein. Damit errechnete sich ein Median von 22 Jahren für die 50%ige Wahrscheinlichkeit, eine Teilremission zu erreichen. Diese Zeit war unabhängig von der Höhe der STH Konzentration vor der Strahlentherapie (Cox proportional hazard analysis: χ^2 0,019; $p=0,88$).

Abb. 10.2 Kaplan-Meier Überlebenszeit Analyse für das Intervall bis zum Erreichen einer Teilremission



Dies Ergebnis kann nur als grobe Schätzung betrachtet werden: 1) Bei 5 Patienten ist der Zeitpunkt der Teilremission nicht erfaßt, da sie zum ersten Mal mehr als 10 Jahre nach der Bestrahlung gesehen wurden; 2) Es wurden verschiedene strahlentherapeutische Verfahren an unterschiedlichen Zentren, mit uneinheitlichen Strahlendosen angewendet; 3) Die Patientenzahl ist relativ klein. Diese Faktoren verschieben die Kurve der Kaplan-Meier Analyse nach rechts und damit die 50%ige Wahrscheinlichkeit einer Teilremission zu einem späteren Zeitpunkt hin.

10.3.2 Nebenwirkungen der konventionellen Bestrahlung

Über leichtere Befindlichkeits-Störungen (Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Antriebsarmut) klagten 15 Patienten. Vier Patienten hatten ausgeprägtere Nebenwirkungen: 1) Strahlennekrose im Hirnstamm und linksseitige, armbetonte Parese (Pendelbestrahlung, 40 Gy), 2) Therapie-resistente Trigeminalneuralgie, mit nachfolgender reaktiver Depression und Suizidversuch (3-Felder Technik, 29 Gy), 3) persistierender Druckschmerz im Trigeminal Versorgungsgebiet (1. Ast) und träge einseitige Pupillenreaktion (3-Felder Technik, 30 Gy), und 4) geringe, passagere einseitige Dysdiadochokinese (3-Felder Technik, 30 Gy).

10.3.3 Andere Bestrahlungstechniken

Protonenbestrahlung

Zwei Patientinnen erhielten eine 2. Bestrahlung mit Bragg-Peak Protonen am Zyklotron in Boston, USA (Prof. R.N. Kjellberg). Bei beiden waren mehrfache Therapieschritte ohne ausreichenden Erfolg geblieben, hatten aber zu einer vollständigen HVL-Insuffizienz geführt. Die Bestrahlung wurde mit Gesamt-Zieldosen von 100 Gy bzw. 140 Gy vorgenommen. Die STH

Konzentration sank nach 5 Jahren von 45 µg/L auf 5.8 µg/L (Pat. 74), bzw. nach 10 Jahren von 23 µg/L auf 1,6 µg/L (Pat. 21, jeweils MW Profil).

Die erste Patientin blieb innerhalb der 7-jährigen Nachbeobachtung ohne Nebenwirkungen. Sie verstarb im Alter von 48 Jahren an einem Ovarialkarzinom. Bei der zweiten Patientin traten dagegen während der 15-jährigen Nachbeobachtung schwerste Nebenwirkungen ein. Wenige Tage nach der Bestrahlung entwickelte sich eine einseitige komplette Oculomotorius- und Abducens Parese, gefolgt von einer partiellen Oculomotorius Parese kontralateral. Nach 10 Jahren trat eine Temporallappen Epilepsie mit psychomotorischen Anfällen auf, zusätzlich wurden im MRT Ischämiegebiete im Thalamus und Hypothalamus nachweisbar. Zwölf Jahre nach Bestrahlung wurde ein Akustikusneurinom diagnostiziert und zusätzlich aufgrund des MRT Befundes der Verdacht auf ein Optikusgliom geäußert. Da beide Tumore im Strahlengang lagen, ist die Strahlentherapie als Ursache wahrscheinlich. Die Patientin verstarb im 45. Lebensjahr in ihrem Heimatland (Kroatien), vermutlich als Folge unzureichender Substitutionstherapie mit Kortikosteroiden bei Erysipel.

Implantation radioaktiver Seeds

Drei Patienten erhielten nach vorheriger, unzureichender Therapie (mit der Folge kompletter HVL-Insuffizienz) 40 mCi ¹⁹⁸Au (Pat. 19,107) bzw. 47,5 mCi ⁹⁰Y (Pat. 14), jeweils durch Applikation mehrerer Seeds (Tab.10.1). Zwei Patienten waren 11 und 13 Jahre nach Applikation in Vollremission (STH Nadir oGTT: 0,5 µg/L). Ein Patient hatte nach 18 Jahren keine Teilremission erreicht (MW Profil: 3,3 µg/L). Komplikationen wurden nicht gesehen.

10.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse der Strahlentherapie in dieser Gruppe haben vorwiegend historisches Interesse, da die benutzten Techniken zum größten Teil heute nicht mehr angewendet werden. Derart behandelte Patienten befinden sich aber noch gelegentlich in endokrinologischer Betreuung und die Kenntnis der geschilderten Probleme hat daher noch eine gewisse Bedeutung.

11-Diskussion

11.1 Methodische und epidemiologische Daten

Die vorgelegte Arbeit analysiert auf der Grundlage der eigenen klinischen Arbeiten und wissenschaftlichen Untersuchungen, sowie einem Vergleich mit der Literatur den gegenwärtigen Stand der therapeutischen Optionen der Akromegalie.

In methodischer Hinsicht soll vor der Diskussion der Ergebnisse festgehalten werden, daß 1) die endokrinologischen Untersuchungsmethoden und –Schemata während des langen Beobachtungszeitraumes konstant blieben und damit auch eine gemeinsame Auswertung der prospektiv mit den retrospektiv erhobenen Daten in einigen Abschnitten möglich wurde, 2) mit Ausnahme der Schilddrüsenhormone alle Hormonbestimmungen im eigenen Labor erfolgten und somit vergleichbar blieben, 3) von Anfang an das heute als Standard anerkannte Kriterium des STH Nadirs $<1,0 \mu\text{g/L}$ im oGTT (32) für Diagnose und Therapiebeurteilung verwendet wurde, da bereits seit 1966 das physiologische, pulsatile Muster der STH Sekretion des Menschen mit spontanen Nadir-Konzentration $<1,0 \mu\text{g/L}$ beschrieben wurde ([74,75,76]), und 4) durch die Verwendung der Wilson Klassifikation der Tumorgroße (57) ein Vergleich der Tumorgroßen aus der "Vor-CCT/MRT" Ära mit den CCT/MRT Daten möglich war. Die den heutigen technischen Möglichkeiten entsprechende SIPAP Klassifikation (Suprasellar, Infrasellar, Parasellar, Anterior, Posterior; [77]) wurde nicht eingesetzt, um den Vergleich mit der Literatur und den eigenen Daten aus der Zeit vor 1997 zu ermöglichen.

Die eigene Gruppe von 132 Patienten entspricht weitgehend (Geschlechtsverteilung, Lebensalter, Latenz zwischen vermutetem Krankheitsbeginn und Diagnose [Tab.11.1], Leitsymptome und Befunde bei Diagnose) anderen beschriebenen Populationen. Die bei jüngeren Patienten kürzere Latenz (5 vs 10 Jahre, [2,5,7,78, diese Arbeit]) erklärt sich durch eine aggressivere Form der Erkrankung mit höheren STH Konzentrationen und größeren Adenomen, die zur schnelleren Entwicklung ausgeprägter Krankheitssymptome führt. Ob das anteilmäßige Überwiegen der türkischen Patienten im Vergleich zum Anteil der türkischen Bevölkerung in (West-)Berlin eine wirklich erhöhte Prävalenz der Akromegalie in dieser Bevölkerungsgruppe widerspiegelt, muß bei der insgesamt kleinen Patientenzahl offen bleiben.

Tab. 11.1 Epidemiologie der Akromegalie

N	Beobachtungs- zeitraum (Jahre)	Inzidenz (N/10 ⁶ /Jahr)	Geschlecht (F:M)	Alter bei Diagnose (J)	Latenz-Zeitraum ¹ (Jahre, Median)	Author
164	1960-1971 (11J)	4,2	1,3:1	<i>n.a.</i>	3,7	1
256	1963-1984 (21J)	<i>n.a.</i>	1,0:1	F 44, M 42	7,0	2
166	1955-1984 (29J)	3,3	1,2:1	46,3	10,2 ²	3
131	1959-1984 (25J)	5,5	1,0:1	40-49	10,0 ²	4
74	1970-1989 (19J)	5,1	1,8:1	F 46, M 39	<9,0 ^{2,3}	5
151	1964-1989 (25J)	<i>n.a.</i>	1,4:1	41,0	7,0 ¹	7
942	23 J	4,7	1,3:1	43,0	8	Gesamt⁴
132	1970-1998 (28J)	4,2	1,4:1	F 46, M 45	6,0	diese Arbeit

n.a., nicht angegeben, ¹ Latenz zwischen ersten Symptomen der Akromegalie und Diagnose der Erkrankung in Jahren; ² Mittelwert, ³ Angaben hierzu lagen nur für 50% der Patienten vor; ⁴ alle Angaben zur Gesamtzahl der Patienten sind Medianwerte

Die Tumorgroße, klassifiziert nach der Gradeinteilung (57) entsprach ebenfalls etwa den Angaben größerer Serien mit vergleichbarer Methodik (Tab.11.2), ebenso wie die initiale STH Konzentration von 20,7 (Median), bzw. 63,2 µg/L (Mittelwert) verglichen mit 33 µg/L (Median), bzw. 34 oder 59 µg/L (1,2,7). Die STH Konzentration nimmt mit dem Alter der Patienten bei Diagnose ab (2,5 und eigene Daten).

Tab. 11.2 Tumorgroße bei Akromegalie¹

Patienten (N)	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Author
207	18	47	30	5	2
63	16	59	20	5	5
102	3	58	22	17	57
246	7	70	14	9	79
84	18	54	26	2	66
702	12	58	22	8	Gesamt
107	12	36	30	4	diese Arbeit

¹ Grad Einteilung nach Wilson (57), Angabe in Prozent der Patienten

Hypophysenfunktion

Die Hypophysenfunktion war bei Diagnose bei etwa einem Drittel der Patienten gestört. Hierzu finden sich in der Literatur nur selten detaillierte Angaben. Die Zitate in Tab.11.3 dokumentieren große Diskrepanzen, deren Ursachen jedoch wegen fehlender Angaben zur Methodik (4) oder Anwendung seltener benutzter Methoden (7) nur schwer zu bewerten sind. Bei den eigenen Daten fallen die Häufigkeit der ACTH- und der Gonadotropin-Insuffizienz

auf. Erstere erklärt sich durch den Einschluß des sonst kaum benutzten Metopirontestes, der wegen fehlender Differenzierung zwischen partieller und kompletter Insuffizienz die Gruppe der kompletten Insuffizienz vergrößert. Bei alleiniger Berücksichtigung der IHG Ergebnisse reduziert sich der Anteil der Patienten dieser Untergruppe mit ACTH Insuffizienz auf 28%.

Tab. 11.3 Hypophyseninsuffizienz bei Diagnose

ACTH	%	LH/FSH	%	TSH	%	Author
6/ 84	7	13/72	18	7/114	6	4
13/123	11	29/90	32	12/127	9	7
13/ 65	20	4/68	6	7/66	11	68
32/272	12	46/230	20	26/307	9	Gesamt
39/105	37	25/70	36	7/83	8	diese Arbeit

Die hohe Rate der Gonadotropin Insuffizienz bei den eigenen Patienten erklärt sich durch den Ausschluß postmenopausaler Frauen aus der Analyse. Damit ist die analysierte Gruppe jünger und schließt möglicherweise auch mehr Patienten mit aggressiverer Erkrankung ein. Wie bei den anderen Autoren ist auch in der eigenen Gruppe die TSH-Schilddrüsen Achse am wenigsten betroffen.

Glukosetoleranz

Die Angaben der Literatur zur Glukosetoleranz bei der Akromegalie streuen in ähnlicher Weise, wie die zur HVL-Funktion. Meist wird nur ein manifester Diabetes erwähnt und ist dann mit einer Prävalenz zwischen 16% und 30% (2-6,29) vergleichbar den 26% in der eigenen Gruppe. Wird einmal eine gestörte Glukosetoleranz eingeschlossen (5), so ergibt sich auch hier mit 57% eine Übereinstimmung mit den eigenen Patienten (54%). Etwas unerwartet war die Störung der Glukosetoleranz in der Multivarianzanalyse nur mit dem Alter und - trotz der bekannten Insulin-antagonistischen Wirkung des STH (81) - nicht mit der STH Konzentration korreliert.

11.2 Ergebnisse kumulativer Therapieschritte

Infolge der langen Latenz zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung überwiegen bei der Akromegalie Patienten mit einem Makroadenom. Ihre Chance einer primären Heilung durch eine Operation liegt – je nach Kriterium für die Heilung – um oder unter 50% (35,82). Für die nicht primär geheilten Patienten entscheiden die folgenden Therapieversuche über Ko-Morbidität und Lebensqualität. Eine Analyse der eigenen kumulativen Therapieergebnisse wurde daher an den Anfang gestellt.

STH Konzentration

Eine Vollremission konnte nur bei 41% der eigenen Patienten erreicht werden, soweit die späteren Rezidive unberücksichtigt bleiben. Nur wenige Autoren haben über die Enderfolge einer kumulativen Therapie berichtet. Der Vergleich wird durch Verschiedenheiten der Erfolgskriterien, der Therapieprioritäten (Operation oder Bestrahlung) und fehlende Angaben zu Vortherapien erschwert. In einer frühen Arbeit berichtet Wright (1970 [83]) über den besseren Erfolg einer Mehrfachtherapie, mit einer Sterberate von 49%, 46%, 31% und 17% bei jeweils keiner, alleiniger operativer oder Bestrahlungs- bis zu kumulativer Therapie (Operation, externe Bestrahlung, Seed Implantation).

Die eigenen Ergebnisse stimmen im großen und ganzen mit der neueren Literatur überein (Tab.11.4). Ist das Grenzwert-Kriterium hoch (5 µg/L), so werden Remissionsraten von 58% angegeben (5,84). Eine Rate von 83% (70) ist die Ausnahme und erklärt sich wohl durch die überwiegende Benutzung des IGF-1 anstelle der STH Supprimierbarkeit als Kriterium der Remission. Jeweils 35% und 17% der Patienten erhalten 2, bzw. 3 Therapien. Die Steigerung der Remissionsrate durch die Folgetherapien wird kaum detailliert analysiert. Einmal wird angegeben, daß die Remissionsrate von 61% nach alleiniger Operation durch Folgetherapie auf 71% anstieg (85). Bei 4 -18% der Patienten kommt es zu einem Rezidiv.

Tab. 11.4 Remission und Rezidive bei kumulativer Therapie

STH Kriterien ¹		Pat.	Remission	1 Therapie		2 Therapien		3 Therapien		Rezidive		Jahre ⁴	Author
EW	oGTT	N	%	N ³	%	N ³	%	N ³	%	N	%	(J)	
<5,0		212	58	126	59	47	22	39 ⁵	18	5/117	4	5,8	84
<5,0	<5,0	57	58	29	52	24	42	4	7	n.a.		n.a.	5
<2,5	<2,0	149 ⁶	83	70	47	49	33	34	23	5/86	6	7,8	70
<2,5		89	39	56	63	31	35			n.a.		4,0	86
<2,5 ²		73	43	7	10	61	84	5	7	n.a.		9-11	6
<2,0	<2,0	174	52	120	69	54	31			16/90	18	5,8	67
		754	56	408	54	266	35	82	17			Gesamt	
<2,5 ²		132	57 ⁷	46	40	39	30	17 ⁸	13	5/62	8	8,5 ⁹	diese Arbeit
Op / R / M ¹⁰				604 / 81 / 23 60 / 153 / 73 17 / 3 / 28									
wie (26:4:1) wie (0,8:2,1:1) wie (0,7:0,1:1)													

¹ EW Einzelwert, oGTT Nadir, STH (µg/L), bei Angabe von 2 Kriterien ist eines ausreichend; ² Mittelwert STH Profil; ³ Zahl der Patienten, die 1, 2, oder 3 Therapien erhielten, sowie Angabe in Prozent aller Patienten; ⁴ mittlere Verlaufsbeobachtung; ⁵ 3 Patienten erhielten eine 4. Therapie; ⁶ Verlaufsbeobachtung nur bei 149 der 162 Patienten, überwiegend wurde die Normalisierung des IGF-1 als Remissionskriterium verwendet; ⁷ der Prozentsatz bezieht sich auf 115 Patienten mit Therapie; ⁸ 13 Patienten erhielten zusätzliche Therapien; ⁹ mediane Beobachtungszeit; n.a., nicht angegeben; ¹⁰ Zahl aller Therapien: Op, Operation; R, Radiatio; M, Medikamente; wie (././.), Verhältnis der Therapien zueinander, zum Zeitpunkt der 1., 2. und 3. Therapie

Da keine der in Tab.11.4 zitierten Publikationen das strikte Heilungskriterium der STH Suppression im oGTT $<1,0 \mu\text{g/L}$ anwendet, sind die Erfolge eher noch geringer als angegeben und die Rezidivrate wird vermutlich mit längerer Nachbeobachtungszeit noch gestiegen sein.

Erhalt der Hypophysenfunktion (HVL-Funktion)

Die eigenen Daten zeigen, daß bei kumulativer Therapie mit einem hohen Risiko der HVL-Insuffizienz gerechnet werden muß. Zuletzt waren einzelne Achsen bei fast der Hälfte dieser Patienten insuffizient und etwa 10% hatten eine komplette HVL-Insuffizienz. Die meisten der wenigen Literaturdaten können wegen ungenügend präziser Angaben nicht zu einem detaillierten Vergleich herangezogen werden. Wie erwartet nimmt die Insuffizienzrate mit der Zahl der Therapieschritte immer zu, besonders wenn eine Strahlentherapie eingeschlossen wurde. Wie bei den eigenen Patienten liegt sie für die einzelnen Achsen zwischen etwa 20% und 50% (6,70).

Prognostische Parameter

Häufig auf ihren prognostischen Wert hin untersuchte Parameter sind die initiale Tumorgroße, die STH Konzentration, die sog. „pathologische“ oder „paradoxe“ STH-Reaktion auf TRH oder LHRH, sowie gelegentlich Alter und Geschlecht. Obwohl sich ein prognostischer Parameter zunächst nur auf eine spezifische Therapieart beziehen kann (z.B. Somatostatinrezeptor-Szintigraphie und Octreotide Therapie), ergibt sich dadurch indirekt die Wahrscheinlichkeit weiterer notwendiger Therapieschritte. Andererseits muß mit zunehmender Zahl von Therapieschritten die Spezifität sinken. In der Literatur hat diese Frage bisher keine Berücksichtigung gefunden. Bei den eigenen Patienten war allein das Alter ein positiver prädiktiver Parameter für das Endergebnis, entsprechend der allgemeinen klinischen Erfahrung einer weniger aggressiven Erkrankung bei älteren Patienten.

11.3 Operative Therapie

Seit der (Wieder-)Einführung des transsphenoidalen Zugangsweges (87,88) ist die selektive Adenomektomie mit Erhalt der vorhandenen Hypophysenfunktion die erste Therapiewahl bei der Akromegalie. Überschreitet das Adenom die Sellagrenzen, so sinken die Heilungschancen von 72% auf nur etwa 50% und auf 17% bei einem „Giant Adenoma“ (35,82). Die Erfahrung und Geschicklichkeit des Neurochirurgen für diese Operation ist entscheidend wichtig. Hieraus ergeben sich die Fragen an die Analyse der Operationsergebnisse: 1) Senkung der STH Konzentration, 2) Erhalt der Hypophysenfunktion, 3) Vorteil der Operation in einem spezialisierten Zentrum. Zusätzlich

wurde gefragt, ob die Operationsergebnisse im Laufe der Beobachtungsperiode (durch diagnostische und operationstechnische Fortschritte) verbessert werden konnten.

STH Konzentration

Die Vollremissionsrate der eigenen Patienten von 46% entspricht etwa den Angaben der Literatur (Tab.11.5). Der Vergleich wird allerdings erschwert durch Unterschiede der Erfolgskriterien, der Tumorklassifikation, der Beobachtungszeiten, Zahl der Operateure, etc. Bei „weichen“ Erfolgskriterien ist die Remissionsrate hoch mit 74% - 82%, bei strengeren Kriterien werden 24%-57% erreicht, 78% sind die Ausnahme. Erwartungsgemäß sind die Ergebnisse deutlich schlechter bei Makro- als bei Mikroadenomen. Die mittlere Remissionsrate für 1089 Patienten ist 76% bei Mikro- und 52% bei Makroadenomen.

Tab. 11.5 Operations-Ergebnisse

Alle Pat.	Therapieerfolg					Erfolgskriterien ¹		Author
	% aller	% der Patienten mit				EW	oGTT	
	Patienten	N ²	Mikro-A	N ²	Makro-A			
N	Patienten	N ²	Mikro-A	N ²	Makro-A			
254	76	17	77	237	71	< 5,0		79
224	56	74	72	150	49		< 2,0	35
81	80	13	85	68	79	< 5,0		66
38	74	13	85	25	68	< 5,0	< 3,0	89
162	57	33	91	129	48	< 2,5	< 2,0	70
100	42	44	61	47	23	< 2,5 ³		69
73	24	17	59	51	14		< 2,5	90
78	78	14	93	64	75	< 2,5	< 2,0	91
79	49	25	64	51	41		< 1,0	68
1089	60	250	76	822	52	Gesamt		
94 ⁴	46	10	60	73	44		< 1,0	diese Arbeit

¹ EW, Einzelwert, Nadir im oGTT STH (µg/L), Erreichen eines Wertes ausreichend; ² Anzahl mit Mikro-, bzw. Makroadenom, da nicht alle Patienten nach Tumorgroße klassifizierbar waren ist die Summe der Mikro- und Makroadenome kleiner als die Gesamtzahl der Patienten; ³ Mittelwert des Profils; ⁴ 83/94 Patienten mittels oGTT untersucht.

Das von einigen Autoren neben der STH Supprimierbarkeit – oder auch bevorzugt - benutzte Kriterium eines normalen IGF-1 Wertes wurde in die Tabelle nicht aufgenommen. Die IGF-1 Konzentration kann bei milder Akromegalie im Normbereich liegen (35,37,66,92,93). Nach Ho (1994, [94]) sind für eine normale IGF-1 Konzentration intermittierend unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze (dort etwa 0.25 µg/L) liegende STH Konzentrationen notwendig. Anderenfalls kann trotz niedriger STH Konzentration ein erhöhtes IGF-1 vorliegen. In der Analyse wurde daher der IGF-1 Konzentration ein geringeres Gewicht gegeben, als der STH Konzentration.

Im Gegensatz zu einigen anderen Publikationen (35,66,79) korrelierte bei den eigenen Patienten die Tumorgroße nur gering mit dem Operationserfolg. Ein solcher Zusammenhang wurde vermutlich aus zwei Gründen nicht deutlich: einem geringen Anteil an Mikroadenomen einerseits und dem Einschluß von Patienten der frühen Jahre mit weniger exakten Methoden der Größenbestimmung andererseits.

Rezidive und Versagen der Teilremission

Die Definition des Rezidivs ist in der Literatur notwendigerweise uneinheitlich, da das Kriterium der Heilung ebenfalls uneinheitlich ist und meist willkürlich definiert wurde. Bei der hier benutzten strikten Definition einer Vollremission als STH-Supprimierbarkeit unter 1,0 µg/L im oGTT ergibt sich für die Definition eines Rezidivs der spätere Verlust dieser Supprimierbarkeit. In der eigenen Erfahrung war dies immer auch mit dem Wiederauftreten klinischer Zeichen der Akromegalie verbunden. Die eigene Rezidivrate ist mit 16% im oberen Bereich der Literaturangaben (Tab.11.7), bei einer allerdings auch längeren mittleren Beobachtungszeit von 7,8 Jahren. Die niedrigeren Rezidivraten von 3-7% gehen wahrscheinlich auf kurze Beobachtungszeiten zurück, bei denen im Verlauf mit weiteren Rezidiven zu rechnen sein wird. Buchfelder (95) beobachtete allerdings bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren kein Rezidiv, wenn die STH Konzentration postoperativ im oGTT <2,0 µg/L war.

Tab.11.7 Rezidive nach Operation

Erfolgskriterien ¹		Rezidive		Manifestation	Author
Profil	Nadir oGTT	N	%	Jahre (MW)	
	< 5,0	4/61	7	1-3	95
< 5,0	< 3,0	4/28	14	4,4	89
< 2,5 ²	< 2,0	5/86	6	5	70
< 2,5 ³		7/94	7	4,4	96
< 2,5 ³		1/32	3	1	69
< 2,0 ²	< 2,0	4/70	5	<2,5	85
	< 1,0	2/31	7	7	68
		27/402	7	~3,9	Gesamt
< 1,0		6/38	16	7,8	diese Arbeit

¹ STH (µg/L) ² Einzelwert, ³ Mittelwert des Profils

Mit einer Ausnahme (68) können die Kriterien der anderen Autoren in Tab.11.7 heute nicht mehr als „Heilung“, bzw. Vollremission akzeptiert werden (32). Sie entsprechen eher dem hier benutzten Begriff der Teilremission, der sich an dem „safe value“ orientiert, der im

Englischen in den letzten Jahren Eingang gefunden hat und bei dessen Erreichen keine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung mehr besteht (6,8,33,97). Berichte über einen Wiederanstieg der STH Konzentration von dieser Basis aus liegen bisher nicht vor. In der eigenen Gruppe war dies 11% derartiger Patienten der Fall. Bei Benutzung dieses Kriteriums wird jedoch offen gelassen, ob die autonome STH Sekretion beseitigt ist oder nicht, bzw. ob Adenomreste zurückgeblieben sind. Ein Wiederanstieg der STH Konzentration mit zunehmender Beobachtungsdauer ist daher bei einem Teil der Patienten zu erwarten. Bei den sehr niedrigen Proliferationsraten der Hypophysenadenome kann dies auch noch nach 10 und mehr Jahren manifest werden. Die Bezeichnung „safe value“ ist insofern irreführend. Entsprechend muß auch das Kriterium für eine Vollremission in Zukunft noch weiter nach unter revidiert werden (32). Eine Konsequenz ist, daß alle Patienten grundsätzlich lebenslang unter Beobachtung bleiben müssen.

Erhalt der Hypophysenfunktion

Die Rate an operativ bedingter HVL-Insuffizienz der eigenen Patienten entspricht einigen Angaben der Literatur (Tab.11.8). Ein Vergleich ist aber wegen oft fehlender differenzierter Angaben zu den einzelnen Achsen, der Methodik und dem Ausmaß der Funktionseinschränkung (partielle oder komplette Insuffizienz) nur begrenzt möglich. Im allgemeinen sind ACTH und Gonadotropine etwa gleich häufig betroffen, seltener das TSH. Ein persistierender Diabetes insipidus wird in einer Publikation angegeben (8% der Patienten [69]) und kam bei den eigenen Patienten nicht vor.

Tab. 11.8 Postoperative Verschlechterung der HVL-Funktion

N	HVL-IS ¹	ACTH	Gonadotropine	TSH	Author
175	22 (13%)				67
39	9 (24%)				89
103	6 (6%)				66
78	14/78 (18%)				91
139	19 (14%)	14	11	7	96
100	21 (21%)	8	10	6	69
104		5	3	6	70
79		4/65 (6%)	2/86 (2%)	4/66 (6%)	68
94		15/55 (27%)	8/36 (22%)	4/59 (7%)	diese Arbeit ²

¹ HVL-IS, Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, weitere detaillierte Angaben fehlen in diesen Publikationen;

² N/N; postoperativ neu aufgetretene, komplette, substituionspflichtige Insuffizienzen / Anzahl der Patienten mit initial normaler Funktion.

Verbesserungen der präoperativ eingeschränkten Hypophysenfunktion sind naturgemäß seltener und sind in der Literatur eher anekdotisch anzutreffen (68,69,98). Bei den eigenen Patienten konnte postoperativ bei etwa einem Drittel der Patienten eine Substitutionstherapie beendet werden. Im allgemeinen wird eine Druckentlastung normalen Hypophysengewebes zur Erklärung herangezogen.

Besserung der Glukosetoleranz

In der eigenen Gruppe sank der Anteil diabetischer Patienten postoperativ von initial 24% auf 17% und der mit gestörter Glukosetoleranz von 27% auf 8%. Die Senkung des Insulin/Glukose-Quotienten läßt den Schluß zu, daß die Verbesserung der Glukosetoleranz durch den Wegfall der Insulin-antagonistischen Wirkung des STH zustande kam. In der Literatur finden sich fast ausschließlich Angaben zu einem manifesten Diabetes, aber nicht zu einer gestörten Glukosetoleranz bei nicht-diabetischen Patienten. Ist dies doch einmal der Fall, so halbiert sich postoperativ die Zahl manifest diabetischer Patienten und bei 18/20 Patienten normalisiert sich eine vorher gestörte Glukosetoleranz (82). Die alleinige Zuordnung einer Besserung der Glukosetoleranz zur STH-Senkung ist dennoch beim einzelnen Patienten infolge modifizierender anderer Einflüsse schwierig (z.B. sekundäre Nebenniereninsuffizienz).

Operation in einer spezialisierten Klinik, zeitliche Entwicklung der Operationsergebnisse

Es ist allgemein akzeptiert, daß für den Erfolg einer Hypophysen-Operation die Erfahrung und Geschicklichkeit des Chirurgen entscheidende Voraussetzungen sind (90). Die hier vorgenommene Analyse bestätigt diese Annahme. Trotz ungünstigerer Ausgangssituation (größere Tumore) war die STH-Senkung in der spezialisierten Klinik signifikant besser. Bei den Patienten der nicht-spezialisierten Kliniken wurde darüber hinaus durch die häufiger notwendig werdenden zusätzlichen Therapieschritte die HVL-Funktion stärker geschädigt.

In den wenigen Publikationen zu dieser Frage überschneiden sich die zunehmende Erfahrung und Spezialisierung des jeweiligen Neurochirurgen einerseits und der mögliche Einfluß der Entwicklung der diagnostischen und operativen Techniken. Beim Vergleich der Remissionsrate von nur 17,8% von neun nicht-spezialisierten Neurochirurgen mit den publizierten Erfolgsraten spezialisierter Zentren wird auf die mangelnde Erfahrung bei fehlender Spezialisierung hingewiesen (90). Die in den Zeiträume 1974-79, 1980-87 und 1988-97 zunehmend besseren Ergebnisse (10%, 14,3% und 22,9% der Patienten mit STH Werten $<2,5 \mu\text{g/L}$) wird auf den Erfahrungsgewinn zurückgeführt. Zwei spezialisierte Kliniken mit jeweils nur einem operierenden Neurochirurgen berichten über Remissionsraten von 42% bzw. 56% (69,96). Auch bei Swaeringen (70) verbessern sich die Ergebnisse von 45%

vor 1987 auf 73% danach und dies wird mehr auf die zunehmende Erfahrung, als auf den etwas höheren Anteil an Mikroadenomen zurückgeführt. Bei Yamada (99) steigt die Remissionsrate nach dem Übergang auf einen einzigen spezialisierten Neurochirurgen von 37% auf nunmehr 81%. Bessere Ergebnisse in späteren Jahren werden aber teilweise auch auf kleinere Adenome bei früherer Diagnosestellung zurückgeführt (70,90,99).

Auch die besseren Ergebnisse seit 1980 in der eigenen Analyse beruhten überwiegend auf den Operationen der nicht-spezialisierten Kliniken, während die vorher schon guten Ergebnisse der spezialisierten Klinik kaum noch verbessert wurden. Die eigenen und die Daten der Literatur unterstreichen also die Notwendigkeit, Patienten mit Akromegalie unbedingt von einem Neurochirurgen mit spezieller Erfahrung operieren zu lassen.

11.3.6 Präoperative Octreotide Therapie

Tumorzvolumen-Reduktion und operative Ergebnisse

Die initiale Tumorgroße ist ein wichtiger Faktor für den Operationserfolg (35,66,69,79). Eine präoperative Octreotide Therapie zielt darauf ab, durch eine Tumerverkleinerung bessere Operationsergebnisse zu erreichen. Beobachtungen einer Tumorschrumpfung unter der Therapie mit Octreotide (52,99,101) und die *in vitro* an Zelllinien und humanem Adenomgewebe nachweisbare antiproliferative Wirkung der Somatostatin Analoga (102,103) sprechen für diesen Therapieansatz. Wichtige Nebenwirkungen einer Octreotide Therapie entwickeln sich erst im Verlaufe von Monaten bis Jahren (Gallensteine, Vitamin B12 Mangel, chronisch atrophische Gastritis [72,73,104-106]). Sie wären daher keine Kontraindikation für eine (dreimonatige) präoperative Therapie.

Bei den eigenen Patienten wurden zwar das Tumorzvolumen (bei der Hälfte der Patienten), die STH- und die IGF-1 Konzentration reduziert, eine Korrelation mit der operativen STH-Senkung bestand aber nicht. Die Fallkontroll-Studie bestätigte, daß das Operationsergebnis durch die Octreotide Vorbehandlung nicht oder bestenfalls marginal verbessert wird. Die standardisierte Methodik bei der Evaluierung der Patienten über die ganze Beobachtungszeit stellte dabei sicher, daß die prospektiv erhobenen Daten der Fallgruppe und die retrospektiv erhobenen Daten der Kontrollgruppe vergleichbar waren. Die Analyse der HVL-Funktion ergab ebenfalls keinen Hinweis auf eine protektive Wirkung der Vorbehandlung.

Die Literatur - überwiegend retrospektive Auswertungen kleiner Gruppen - ist widersprüchlich (Tab.11.9). Bessere operative Ergebnisse nach Vorbehandlung im Vergleich zur jeweils eigenen früheren Erfahrung werden berichtet (49), aber auch auf eine primär geringere Tumorgroße bei den vorbehandelten Patienten zurückgeführt (51). Eine Verbesserung der

postoperativen STH-Werte verglichen mit historischen eigenen Ergebnissen wird von Colao (107) postuliert, Allerdings wurde ein sehr „weiches“ Heilungskriterium (STH <5,0 µg/L) benutzt und die vorbehandelten Patienten boten eine günstigere Ausgangslage (weniger invasive Adenome und niedrigere initiale IGF-1 Konzentration). Eine Fallkontroll-Studie ergab dagegen – vergleichbar mit den eigenen Daten - keinen Nutzen der Vorbehandlung (108). Auf die Frage einer protektiven Wirkung für die HVL-Funktion wurde in der Literatur bisher nicht eingegangen.

Tab. 11.9 Präoperative Octreotide Therapie

o. Tx	Präop. Oct-Tx			Erfolgskriterium ¹			Tm-R>20% ⁵		Krit. post-op erfüllt				p	Author
	m.Tx Dauer ² Dosis ³			IGF-1	STH (µg/L) ⁴		N	%	o.Oct.-Tx		m.Oct-Tx			
	N	Mo	µg/d		µg/L	Profil			oGTT	N	%	N		
Präoperative Therapie														
----	10	2,9	535		<5,0	<2,0	8	80	----		8	80		49
----	10	1,5	300	nor	+ <5,0	+ <2,0	6	60 ⁶	----		6	60		51
und retrospektiver Vergleich														
102	37	--- ⁷	851	nor	<2,0	<1,0	5	15	49	48	22	60	ns	50
37	22	3-6	50-600	nor	+ <5,0 ⁸		5	23 ⁹	11	30	12	55	<0,005	107
und Fallkontroll-Studie														
18	18	5,9	316	nor	<1,0 ¹⁰	<1,0		n.d.	3	14	5	28	ns	109
19	19	5,2	529	nor				n.d.	15	79	10	53	ns ¹¹	108
					<2,5 ⁸				14	74	15	79	ns	
						<1,25			14	74	12	63	<0,08	
24	24	4,2	713		<2,5		12	52	13	54	15	63	ns ¹¹	diese
						<1,0			11	48	11	67	ns	Arbeit

¹ Kriterien für den Therapieerfolg, Ist eines der angegebenen Kriterien erfüllt, so ist das Therapieziel erreicht, sind die Kriterien durch "+" verbunden, so müssen beide Kriterien zusammen erfüllt sein; IGF-1 nor, IGF-1 normal; ² mittlere Therapiedauer in Monaten; ³ Mittelwerte der Oct-Dosis; ⁴ STH (µg/L) MW des Profils bzw. Nadir oGTT; ⁵ Reduktion des Tumolvolumens um mindestens 20%, Zahl der Patienten, die dieses Ziel erreichten und Prozent der auswertbaren Gesamtgruppe; ⁷ hier gingen alle Volumenveränderungen ein, Bereich 9-78%; ⁸ verschiedene Therapiegruppen mit unterschiedlicher Therapiedauer und Dosierung; ⁹ STH Einzelwert; ¹⁰ Volumenreduktion mindestens 30%; ¹¹ 75% der Werte <1,0µg/L; ¹² die Daten von Biermasz et al., sowie die eigenen Daten werden für jedes Erfolgskriterium einzeln angegeben

Prädiktive Parameter

Wegen der bestenfalls marginalen Vorteile einer präoperativen Octreotide Therapie stellt sich die Frage nach einem prädiktiven Parameter, der eine Auswahl individueller Patienten ermöglichen würde. Infrage käme der Nachweis einer hohen Dichte an Somatostatinrezeptoren durch die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (SSR-Szintigraphie) als möglicher Prädiktor des Tumorsprechens auf Octreotide, oder die pathologische Stimulierbarkeit des STH als möglicher Hinweis auf ein besonderes biologisches Verhalten dieser Tumorguppe. Zur

Korrelation der SSR-Szintigraphie mit dem Effekt der Octreotide Therapie gibt es verschiedene Publikationen mit widersprüchlichen Aussagen (52,110-112). Eine Korrelation mit den Ergebnissen der Operation wurde jedoch nicht analysiert. In der eigenen – allerdings kleinen - Gruppe hatte die SSR-Szintigraphie keinen prädiktiven Wert für das postoperative Ergebnis. Diese Methode kann daher bei der Akromegalie nicht mehr für eine mögliche Vorhersage des Ansprechens auf eine Octreotide Vorbehandlung empfohlen werden (113). Eine pathologische STH Stimulierbarkeit im kombinierten LHRH/TRH-Test hatte bei den eigenen Patienten keinen prädiktiven Wert für den Effekt einer Octreotide Vorbehandlung auf das Operationsergebnis. In der Literatur gibt es hierzu bisher keine Angaben.

11.4 Medikamentöse Langzeit-Therapie

Somatostatin Analoga und Dopamin Agonisten – selten auch eine Kombination beider Medikamente – werden nach ungenügendem Erfolg einer Operation, nach einer Strahlentherapie bis zur ausreichenden STH-Senkung oder bei Kontraindikation für eine Operation/Operationsverweigerung eingesetzt. Bei den eigenen Patienten wurden Octreotide und als Dopamin Agonist – mit wenigen Ausnahmen –Bromocriptin eingesetzt.

Octreotide

Durch eine Octreotide Therapie wurde nach unzureichender Vortherapie bei 6/13 Patienten eine stabile Teilremission, bzw. bei 4/13 eine Vollremission erreicht. Der Vergleich mit der Tab.11.10. ergibt eine Übereinstimmung mit zwei der Studien (114,115). Bei den beiden anderen Publikationen fällt die große Diskrepanz zwischen den Ergebnissen nach einem STH- bzw. einem IGF-1 Kriterium auf. In den beteiligten Zentren dieser Multizenter-Studien wurden unterschiedliche Meßmethoden für das IGF-1 (zum Teil nicht alterskorrigiert) und unterschiedliche Remissionskriterien angewendet (Grad der STH-Supprimierbarkeit, IGF-1-Wert). Ihre Ergebnisse müssen daher als weniger aussagekräftig betrachtet werden.

Die eigenen Ergebnisse zeigen - in Ergänzung zu den nur kurzen Behandlungszeiten von maximal 12 Monaten der zitierten Publikationen - daß selbst nach 11 Jahren kein Wirkungsverlust eintritt, allerdings auch kein kumulativer Effekt. Der in lediglich einer Publikation angegebene kumulative Effekt geht am ehesten auf die dort bei 73 der 182 Patienten zusätzlich durchgeführte Strahlentherapie zurück (115). Eine alleinige Octreotide Therapie muß lebenslang erfolgen, da nach eigenen Erfahrungen (73) und Angaben der Literatur (46,116) die STH Konzentration auch nach langer, kontinuierlicher Therapie sehr schnell wieder auf den initialen Wert ansteigt, wenn das Medikament abgesetzt wurde.

Tab. 11.10 Erfolgsraten der Octreotide Therapie

Pat. N	Therapie Dauer (Mo)	Oct-Dosierung (µg/d)	Kriterien erfüllt (%)		Erfolgskriterien STH (µg/L, MW des Profil)	Author
			STH	IGF-1 normal		
50	12	300- 600	20	57 ¹	< 2,5	116
97	3	300-1500	40	56	< 2,0 ²	117
47 / 51	6	300 / 750	21 / 16	68 / 55	< 2,0	46
182	9	100-1500	45	46	< 5,0	115
427	4,8	250-1088	35	55		Gesamt
13	92	300-1500	46	46 ¹	< 2,5	diese Arbeit

Kriterien erfüllt (%), Prozent der Patienten die das Erfolgskriterium erreichen. Die Anzahl der Patienten mit IGF-1 Bestimmungen ist geringer als die Anzahl der Patienten mit STH-Bestimmungen ¹ IGF-1 Konzentration Normalwert Alters-angepaßt, ² Einzelwert des STH, ³ Median der Therapiedauer in Monaten

Einige Literaturangaben zu den Komplikationen sind in Tab.11.11 zusammengefaßt. Für die starke Variation der Häufigkeit von Gallensteinen dürften neben Unterschieden der Octreotide Dosis und der Behandlungsdauer auch verschiedene Ernährungsgewohnheiten und genetische Variation eine Rolle spielen (117,118). Ursache der Steinbildung sind eine Suppression des Cholecystokinins (71) und eine mit Cholesterin hoch gesättigte Galle (119). In Therapiepausen oder nach Therapieende können durch die wieder einsetzende Gallenblasenmotilität bedrohliche Komplikationen entstehen (105,120), wie dies auch bei den eigenen Patienten gesehen wurde. Bei Langzeit-Therapie sollte daher eine Gallensteinprophylaxe durchgeführt werden.

Tab. 11.12 Komplikationen der Octreotide Therapie

Pat. (N)	Therapiedauer (J)	Gallensteine u/o Sludge	% der Pat	
Gallensteine¹				
102	3	45	44	114
68	1	5	10	115
36	1 3/4	10	28	121
12	9	8	67	diese Arbeit
Gastritis²				
		histologischer Gastritis Nachweis		
9	2	9	100	16
36	2	17	47	104
Vitamin B12 Mangel³				
		substitutionspflichtiger Vit B12 Mangel		
12	5	6	50	diese Arbeit

¹ nur Patienten ohne Gallensteine zu Beginn der Therapie; ² keine Vorbefunde vor Einleitung der Octreotide Therapie; ³ nur Patienten ohne Vitamin B12 Mangel vor Beginn der Therapie.

Die chronisch-aktive Gastritis (71,103,105) ist – ebenso wie der Vitamin B-12 Mangel – vermutlich auf die Hemmung der Parietalzell-Funktion durch Octreotide (105) zurückzuführen. Supprimiert werden sowohl die Säure-, wie auch die Gastrin Sekretion. Die eigene Beobachtung der Entwicklung einer chronisch-aktiven Gastritis wurde bisher lediglich von Anderson (103) tendenzmäßig bestätigt. Ausführliche Nachuntersuchungen fehlen hierzu ebenso, wie zur Entwicklung eines Vitamin B-12 Mangels. Aus den eigenen Daten muß jedoch gefolgert werden, daß Patienten mit langjähriger Octreotide Therapie durch Gastroskopie und Vitamin B-12 Bestimmungen kontrolliert werden sollten.

Somatostatin Analoga supprimieren neben der Sekretion des STH auch die des Insulins und des – die Insulin-Sekretion stimulierenden - GLP-1 (gastrointestinal glukagon-like peptide [7-36]-amide) (65). Während hierdurch die Glukosetoleranz verschlechtert wird, bewirkt die Reduktion der STH Konzentration eine Verminderung der Insulinresistenz, sowie eine Verringerung der, im STH Exzess, gesteigerten Glukogenese. Letztere wird durch eine gleichzeitige Hemmung der Glukagon Sekretion weiter reduziert (122,123). In der Literatur wird einerseits über eine Verschlechterung der Glukosetoleranz unter Octreotide Therapie berichtet wird (115,122), andererseits bleibt die HbA_{1c}-Konzentration stabil (65,116,122,124, diese Arbeit). Diese Diskrepanz erklärt sich durch die hier beschriebene Veränderung der Insulin-Kinetik im oGTT. Die Suppression der frühen Insulin Antwort verursacht einen erhöhten 2-h Glukose-Wert, der einer verschlechterten Glukosetoleranz entspricht. Die Insulin Reaktion in der Spätphase ist jedoch eher verstärkt und damit ändert sich der Insulin/Glukose Quotient kaum. Dieser eignet sich daher besser zur Beurteilung des Glukosestoffwechsels während einer Octreotide Behandlung. Obwohl sich die Wirkung der Octreotide Therapie auf die Glukosetoleranz für den einzelnen Patienten schwer vorhersagen läßt, birgt die Langzeit-Therapie offensichtlich kein wesentliches Risiko einer Verschlechterung der Glukosetoleranz.

Dopamin-Agonisten

Die geringe Wirksamkeit der DA Therapie bei den eigenen Patienten entspricht den vergleichbar unzureichenden Ergebnissen der Literatur (Tab.11.13). Selbst eine nur 50%ige Senkung der STH Konzentration erreicht nur etwa die Hälfte der Patienten. Andererseits sind die Nebenwirkungen der Dopamin Agonisten deutlich geringer als die der Somatostatin Analoga. Die bei Therapiebeginn oft für wenige Tage auftretende Übelkeit und orthostatische Beschwerden lassen sich bei vorsichtig einschleichender Dosissteigerung meist vermeiden. Raynaud Syndrom und psychotische Störungen sind seltene Ereignisse. wenn auch letztere bei neueren Dopamin Agonisten möglicherweise häufiger auftreten. Eine Beeinflussung

anderer hormoneller Achsen – mit Ausnahme des Prolaktins - ist unter DA Therapie nicht zu erwarten.

Tab. 11.13 Wirksamkeit der DA Therapie

N	Dopamin Agonist		Erfolgskriterien	Kriterien erfüllt ⁶				Dauer (Mo)	Author
		Dosis		N	%	N	%		
41	B /L ²	5-20 /0,6-2 ³	>50%			20/41	49	4,6	125
14	B	5-20	>50%			9/14	64	5,8	43
7	B LAR	200 ⁴	>50%			3/7	43		126
14	B LAR	50-100	>50%			6/14	43	6	127
6	B LAR	100	>50%			2/5	40	6	128
14	Q	0,15-0,6	>50%			8/14	57	5,8	43
64	C	0,5 ⁵	<2 µg/L	29/64	46			40	129
Review									
549	B	7,5-60	<5 µg/L	112/549	20				42

¹ STH supprimiert auf <2 µg/L oder <5 µg/L, oder Reduktion um mehr als 50% der Ausgangskonzentration,

² B Bromocriptin, L, Lisurid, B LAR, Bromocriptin Long-Acting-Repeatabe, Q, Quinagolide, C, Cabergoline,

³ Dosis in mg/d, ⁴ Dosierung für Parlodel in mg/28 Tage, ⁵ Dosis: 2/Woche - 1/d, ⁶ Anzahl der Patienten die das Kriterium erfüllten und Angabe in Prozent

Wegen der geringeren Nebenwirkungen und der niedrigeren Kosten sollte eine medikamentöse Behandlung mit einem Dopamin Agonisten beginnen, muß dann aber meist auf ein Somatostatin Analogon umgestellt werden.

11.5 Strahlentherapie

Konventionelle externe Bestrahlung

Die externe, fraktionierte, konventionelle Strahlentherapie der Hypophysenadenome ist durch moderne, Gewebe-schonende Techniken zu einer relativ nebenwirkungsarmen Behandlungsmethode geworden, vorausgesetzt daß die heute geforderten Grenzen für Gesamtdosis und Fraktionen eingehalten werden (37). Wegen der langsamen Entwicklung des Therapieeffektes, sowie des hohen Risikos einer HVL-Insuffizienz wird die konventionelle Bestrahlung überwiegend nur als Therapie der zweiten Wahl eingesetzt (36). Die Analyse der eigenen Daten ergab mit einer 50%igen Remissionswahrscheinlichkeit nach 22 Jahren eine Zeitspanne, die im Vergleich mit der Literatur sehr lang erscheint (Tab.11.14). Ursache sind wahrscheinlich relativ niedrige Strahlendosen in der frühen Zeit, die hohe Zahl „zensierter“ Daten (fehlende Werte zu einem bestimmten Zeitpunkt), sowie striktere Remissionskriterien.

In der Literatur wechseln die Angaben über das Erreichen einer Remission in Abhängigkeit von der Ausgangskonzentration des STH, der Beobachtungsdauer und dem Erfolgskriterium. Akzeptiert man aus der Tab.11.14 ausschließlich STH Konzentrationen $<2,5 \mu\text{g/L}$ als Remissions-Kriterium, so hatten dies lediglich 42% der Patienten nach 11 Jahren erreicht (130-133). Nach größeren Statistiken beträgt der STH Abfall etwa 20%/Jahr in den ersten 2 Jahren und danach 13% des jeweiligen Vorwertes pro Jahr für einen Zeitraum von 10 Jahren. Patienten mit sehr hohen Ausgangswerten erreichen also eine Teilremission erst spät oder gar nicht (36,134).

Tab. 11.14 Ergebnisse der Strahlentherapie

N	Methode	Dosis (Gy)	Krit.erfüllt (%)	Krit. (STH $\mu\text{g/L}$)	Zeit ² (J)	Author
300	Protonen	70	56	$<10,0$	2	135
38	⁹⁰ Y Implantation	500-1500 ³	76	$<2,5^1$	14	130
16	Konventionell	40-50	69	$<5,0$	10	134
87	Konventionell	47	58	$<5,0$	10	36
27	Konventionell	36-48	83	$<5,0$	5	136
23	Konventionell	20	30	$<2,5^1$	10	132
19	Konventionell	45-50	21	$<2,5$	10	131
15	Gamma-Knife	28	20	$<5,0$	0,5-2	137
10	Gamma-Knife	25	60	$<2,0^1$	1-4	133

Krit., Kriterium des Behandlungserfolges, Krit. erfüllt (%), Prozentzahl der Patienten, die die Kriterien erfüllten.
¹ Nadir oGTT, ² Beobachtungszeitraum, ³ berechnete Dosis an der Tumoroberfläche

Die Strahlentherapie bewirkt eine HVL-Insuffizienz durch die direkte Schädigung der Hypophyse, aber auch des Hypothalamus in der Reihenfolge Gonadotropine>ACTH>TSH. Es werden Insuffizienzzraten von 24-35%, 5-35%, bzw. 7-26% dieser Achsen innerhalb von 4-10 Jahren berichtet (36,130-132,134,136,138). Zentralknervöse Folgen (Strahlennekrosen, fokale neurologische Defizite, Krampfleiden, zerebro-vaskuläre Ischämien) werden in einer Meta-Analyse von 1027 Patienten mit 0,5% angegeben. Einen Visusverlust erleiden - bei überhöhter Strahlendosis - 2,2% der Patienten (36) und das Risiko eines strahleninduzierten Zweittumors beträgt 2,1% in 20 Jahren (139). Falls es zutrifft, daß eine gleiche STH-Senkung auch mit einer niedrigeren Strahlendosis zu erzielen ist (132), sollten sich diese Folgeschäden drastisch verringern lassen. Studien hierzu wurden bisher jedoch nicht publiziert.

Stereotaktische Radiochirurgie

Die neuen Methode der stereotaktischen Radiochirurgie mit einzeitiger Applikation der Gesamtdosis aus einer speziellen Kobalt-Quelle (Gamma Knife) oder einem Linearbeschleuniger (LINAC) erlauben eine stärkere Fokussierung der Strahlendosis und einen steileren Abfall in der Peripherie des Zielgebietes. Antizipierte Vorteile sind ein schnellerer Wirkungseintritt und ein geringeres Risiko der strahlenbedingten, primären oder sekundären Hypophyseninsuffizienz. Erster Berichte lassen eine Überlegenheit der Gamma Knife Bestrahlung über die konventionelle, fraktionierte Radiotherapie möglich erscheinen (133,137,140). Die Technik stößt jedoch bei Adenomen über 3-3,5 cm Durchmesser an ihre Grenze (37). In der eigenen Serie wurde nur ein Patient so behandelt (Gamma Knife). Die relativ niedrige Ausgangskonzentration (8,9 µg/L) wurde innerhalb eines Jahres auf 2,8 µg/L gesenkt. Über die LINAC Bestrahlung liegen für die Akromegalie bisher kaum Daten vor (139). Im Vergleich zur konventionellen, fraktionierten Bestrahlung können diese Methoden noch nicht abschließend bewertet werden (141).

Implantation radioaktiver Seeds

Erste Versuche einer Strahlentherapie der Akromegalie wurden bereits Anfang des vergangenen Jahrhunderts unternommen (142-144). Radium wurde 1920 erstmals implantiert (144). In der neueren Zeit wurde die Implantation radioaktiver Seeds (^{198}Au , ^{90}Y), zunächst zur „Hypophysektomie“ bei Mammakarzinom entwickelt (145), und bald auch zur Strahlentherapie der Akromegalie eingesetzt (146-149). Die Komplikationsrate war – wenn auch nicht in allen Zentren - hoch und die Ergebnisse nach heutigen Kriterien unzureichend (148-150). Die Langzeitbeobachtung zeigte abnehmende STH Werte und parallel zunehmende HVL-Insuffizienz (130). Auch die eigenen drei Patienten hatten eine gute bis sehr gute STH Senkung erreicht, dies jedoch mit einer kompletten HVL-Insuffizienz bezahlt. Die Methode ist durch die Entwicklung der externen Bestrahlungstechniken obsolet geworden.

Protonen Bestrahlung

Die Protonenbestrahlung wurde in Boston am 160 MeV Zyklotron durchgeführt. Die Methode nutzte den sogenannten Bragg-Peak aus, der nach Abschwächung (Langsamerwerden) des Protonenstrahles im umgebenden, durchstrahlten Gewebe in einem scharf umgrenzten Gebiet eine hohe Ionisierungsrate erzeugt. Von den Anwendern zunächst als nahezu nebenwirkungsfrei geschildert (135,151), wurden später viele Komplikationen beschrieben (152,153). Dies wird auch durch eine unserer zwei so behandelten Patientinnen belegt. Die an einen Teilchenbeschleuniger gebundene Methode ist ebenfalls durch die Entwicklung anderer externer Bestrahlungstechniken obsolet geworden.

Zusammenfassung

Die eigenen Beobachtungen und der Vergleich mit der Literatur erlauben folgende Aussagen zum gegenwärtigen Stand der Diagnose und der Therapie der Akromegalie:

1. Auch heute noch wird die Akromegalie zu spät erkannt. So überwiegen bei der Diagnose Makroadenome, es besteht häufig schon eine partielle HVL-Insuffizienz und die Chancen einer primären Heilung liegen unter 50%.
2. Wird bei kumulativer Therapie eine Vollremission nicht nach dem 2. Therapieschritt erreicht, so sinken die Erfolgsaussichten sehr stark und das Risiko schwerer Einschränkungen der HVL-Funktion steigt an.
3. Die Operation als Therapie der ersten Wahl sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Hierdurch werden eine höhere primäre Vollremissionsrate und ein geringeres Gesamtrisiko der HVL-Insuffizienz erreicht.
4. Eine präoperative Octreotide Therapie mit dem Ziel der Volumenreduktion bringt für das Operationsergebnis – gemessen am Grad der STH-Senkung und des Erhaltes der HVL-Funktion - keinen Vorteil. Ein prädiktiver Parameter für die Auswahl individueller Patienten hat sich nicht ergeben.
Mögliche andere Vorteile - bessere perioperative Glukosetoleranz, Rückgang von Weichteilschwellungen im Rachenbereich mit leichterer Intubation, leichtere Operation (Adenome werden „flüssiger“) - sind hiervon nicht berührt.
5. Da bei einigen Patienten durch eine Octreotide Therapie eine Teil- oder Vollremission erzielt werden kann, kommt eine primäre medikamentöse Therapie in ausgewählten Fällen infrage. Sie muß jedoch als Dauertherapie durchgeführt werden.
6. Bei unzureichendem Operationserfolg kann eine Octreotide-Therapie angeschlossen werden, die möglicherweise günstiger ist, als die mit einem hohen Risiko der HVL-Insuffizienz belastete Strahlentherapie. Sie muß dann allerdings lebenslang erfolgen.
7. Bei einer Dauertherapie mit einem Somatostatin Analogon sollte eine prophylaktische Gallensäuretherapie das Risiko von Gallensteinen vermindern. Die Konzentration des Vitamin B-12 muß überwacht und ggf. eine Substitutionstherapie durchgeführt werden. Auf die Risiken einer chronisch-atrophischen Gastritis muß geachtet werden, obwohl deren Inzidenz noch unklar ist.
8. Möglicherweise wird eine Bestrahlung als stereotaktische Radiochirurgie eine bessere STH-Senkung ermöglichen und ein geringeres Risiko der HVL-Insuffizienz beinhalten. Langzeiterfahrungen an einer größeren Patientenzahl stehen jedoch noch aus.
9. Ein zur Zeit in der klinischen Testung befindlicher STH-Rezeptor Antagonist läßt in Zukunft eine nebenwirkungsärmere medikamentöse Therapie der Akromegalie möglich erscheinen. Er konnte in der hier vorgelegten Analyse noch nicht berücksichtigt werden.

12-Anhang

Tab. 12.1 Bewertung der ACTH/Cortisol Achse im Insulin-Hypoglykämie Test (IHG)

	Cortisol basal	Cortisol stimuliert
Normal	<200 nMol/L	>550 nMol/L
Partiell insuffizient	<200 nMol/L	<550 nMol/L (nicht substitutionspflichtig)
Komplett insuffizient	<200 nMol/L	<550 nMol/L (substitutionspflichtig)

Bei nicht ausreichender Hypoglykämie (Glukose Nadir >2,2 mMol/L) wurde für die Substitutionspflichtigkeit allein davon ausgegangen, ob die basale Cortisol Konzentration unter (Substitutionspflicht) oder über (keine Substitutionspflicht) 200 nMol/L lag. Bei Vorliegen einer Kontraindikation für eine Insulin Hypoglykämie wurde ein Metopiron Test durchgeführt.

Tab. 12.2 Metopiron-Test

Metopiron (30 mg/kg KG um 24.00 h)		
Normal	11-Desoxy-Cortisol >200 nMol/L	08.00 h nächster Morgen

Tab. 12.3 Kriterien zur Glukose Toleranz im oGTT (60)

Normale Glukose Toleranz:	Nüchtern Glukose und 2h Wert	< 7,8 mMol/L
Glukose Toleranz gestört:	Nüchtern	< 7,8 mMol/L
	2h Wert	> 7,8 mMol/L < 11,1 mMol/L
Diabetes mellitus:	Nüchtern und	< 7,8 mMol/L
	2h Wert	> 11,1 mMol/L
	oder	
	Nüchtern (zweimaliger Nachweis)	> 7,8 mMol/L

LHRH-TRH Test

LHRH und TRH wurden in einem kombinierten Test zur Beurteilung der Stimulierbarkeit der Gonadotropine, des TSH und des PRL eingesetzt. Dieser Test diente auch zur Überprüfung einer eventuellen pathologischen Stimulation des STH.

Tab. 12.4 Kriterien für die Beurteilung des LHRH-TRH Testes

	LH		FSH		STH
	basal	stimuliert	basal	stimuliert	pathologische Stimulation
Frauen, Prä-MP	2-15 U/L	>20 U/L	2- 8 U/L	>10 U/L	>50% basal
Männer	2-15 U/L	>20 U/L	2-10 U/L	2 x basal	
Frauen, post-MP	>20-160 U/L		>20-120 U/L		
	PRL		TSH		
	basal	stimuliert	basal	Delta	
Frauen	5-25 µg/L	>4x basal	0.3-4.0 mU/L	>5-25 mU/L	
Männer	> 15 µg/L	>4x basal	0.3-4.0 mU/L	>5-25 mU/L	

Pathologische Stimulation des STH durch GnRH oder TRH, Prä-MP, prämenopausal, Post-MP, post-menopausal

Tab. 12.5

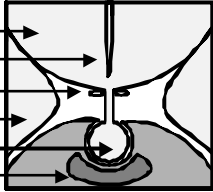
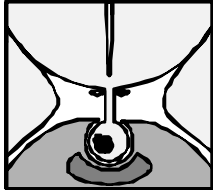
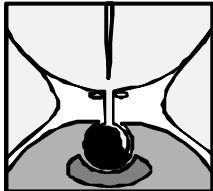
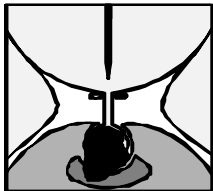
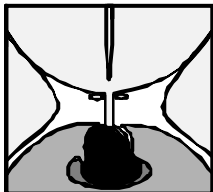
Charakterisierung der Hormonbestimmungen mit der Angabe der Standardkurvenbereiche, sowie der Intra- und Interassay Variationskoeffizienten.

Hormon	Methode	Firma	Ort	IRP ¹	Standardkurven Bereich	Variationskoeffizient	
						Intra-Assay	Inter-Assay
STH	RIA	Sorin	Sallugia, Italien	WHO IRP 80/505	0,5 - 50,0 µg/L	4,4±1,0	4,2±1,0
IGF-1	RIA	Nichols	San Juan Capistrano	WHO IRP 87/518	0,3 - 4,9 µg/L	6,0±1,4	13,0±2,0
PRL	IRMA	Sorin	Sallugia, Italien	MRC 75/504	1,7 - 333,0 µg/L	3,9±0,7	6,1±0,8
LH	MAIA-Clone	Serono	Freiburg, Deutschland	1 st IRP 68/40	0,5 - 200,0 IU/L	2,3±0,8	4,4±0,9
FSH	MAIA-Clone	Serono	Freiburg, Deutschland	2 nd IRP 80/552	0,5 - 100,0 IU/L	2,7±0,3	4,7±0,6
TSH	IRMA-MP	Biermann	Bad Nauheim, Deutschland	WHO 2 nd 87/558	0,15- 150,0 IU/L	2,0±0,1	3,0±0,9
Alfa-Subunit	IRMA	Bioclone	Marrickville, Australien	1 st IRP 75/569	0,1 - 100,0 IU/L	1,5±0,1	5,6±0,7
Insulin	RIA	Sorin	Sallugia, Italien	WHO IRP 66/304	10,0 - 200,0 mIU/L	4,8±0,9	5,8±0,4
Cortisol	RIA	Incstar	Stillwater, Minnesota, USA	-----	28,0 -1655,0 nMol/L	9,9±2,3	7,0±1,2
Vitamin B12	RIA	Biermann	Bad Nauheim, Deutschland	-----	37,0 -1771,0 pMol/L	8,2±2,2	9,8±1,3

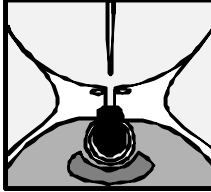
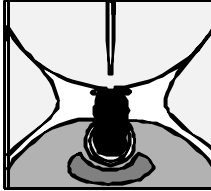
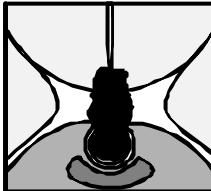
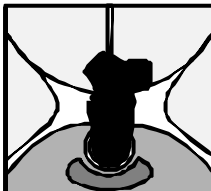
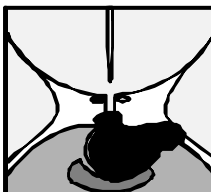
IRP, Internationale Reference Präparation.

Abb.12.1 Einteilung der Hypophysenadenome nach Wilson in Grade (A) bzw. Stadien (B) (Tumor in schwarz dargestellt)

A)

Normale Sella, Legende	
Grad 1	<p>Mikroadenom (< 10 mm)</p> <p>Sella nicht vergrößert</p> <p>Nicht invasiv</p> 
Grad 2	<p>Makroadenom (> 10 mm)</p> <p>Sella vergrößert</p> <p>Nicht invasiv</p> 
Grad 3	<p>Makroadenom</p> <p>Sella vergrößert</p> <p>Invasiv</p> 
Grad 4	<p>Makroadenom</p> <p>Sella vergrößert</p> <p>Sellboden weitgehend zerstört (Invasiv)</p> 

B)

Stadium A	<p>Einwachsen in die supraselläre Zisterne</p> <p>> 10 mm</p> <p>Suprasellär, symmetrisch</p> 
Stadium B	<p>Anhebung des 3. Ventrikels</p> <p>> 20 mm</p> <p>Suprasellär, symmetrisch</p> 
Stadium C	<p>Tumor füllt vorderen Anteil des 3. Ventrikels aus</p> <p>> 30 mm</p> <p>Suprasellär, symmetrisch</p> 
Stadium D	<p>Intracranielle Ausdehnung (frontal, temporal oder Fossa posterior)</p> <p>Parasellär (asymmetrisch)</p> 
Stadium E	<p>Laterale Ausdehnung in Richtung Sinus cavernosus</p> <p>Parasellär (asymmetrisch)</p> 

Tab. 12.6

Altersentsprechender Normalwert des IGF-1

16-24 Jahre	182-780	µg/L
25-39 Jahre	114-492	µg/L
40-59 Jahre	90-360	µg/L
>55 Jahre	71-290	µg/L

Radiologische Tumorklassifikation:

Die technische Entwicklung der bildgebenden Verfahren ermöglichte eine zunehmend differenziertere Darstellung der Hypophysenadenome. Daher wurde eine Hierarchie der Verfahren definiert (Tab.12.7). Diese Information geht in die Beschreibung der Tumorausdehnung (Tab.12.8 und 12.9) ein.

Tab. 12.7 Gewichtung der bildgebenden Verfahren zur radiologischen Diagnostik

Bildgüteklasse	Bildgebende Verfahren
1	Kernspintomographie mit Kontrastmittel, Computertomographie mit zusätzlicher Luft-Encephalographie
2	Computertomographie mit Konstrastmittel,
3	konventionelle Tomographie mit Luft-Encephalographie Luft-Encephalographie, Carotisangiographie, konventionelle Tomographie
4	Röntgenaufnahme der Sella oder des Schädels in 2 Ebenen

Die Tab.12.8 und Tab.12.9 geben die Zahl der Patienten sowie deren prozentualen Anteil an der Gesamtzahl der Patienten für Tumorgrad (Tab.12.8) bzw. Stadium (Tab.12.9) wieder. Zusätzlich erfolgt die Angabe der Untersuchungsklassen. Für jede Untersuchungsklasse (1-4) wird der prozentuale Anteil der Patienten für Tumorgrad, bzw. Tumorstadium angegeben. Damit ist ersichtlich welcher Anteil an Patienten mit modernen radiologischen Methoden untersucht werden konnte. Die Tumorgade werden weiterhin in Mikro- bzw. Makroadenome zusammengefasst. Die Charaktersierung der Tumorausbreitung (nicht invasiv/invasiv) erfolgt jeweils für Tumorgrad 1 und 2, bzw. Tumorgrad 3 und 4 gemeinsam (Tab.12.8). Tab.12.9 beschreibt Tumorstadien, die eingesetzten Methoden an Hand der Untersuchungsklassen, sowie die Anteile endo- supra- und parasellärer Tumore in der Zusammenfassung der entsprechenden Stadien.

Tab. 12.8 Tumor Charakteristika: Aufschlüsselung nach Tumor-Grad

Grad	N	%	Untersuchungsklasse (%)				Mikro / Makroadenom		Ausbreitung
			1	2	3	4			
1	16	12,1	8,3	2,3	1,5	-----	13 (9,8%)	3 (2,3%)	nicht invasiv: 63 (58,9%)
2	47	35,6	21,2	3	6,1	5,3	-----	47 (35,6%)	invasiv: -----
3	39	29,5	22	2,3	3	2,3	-----	39 (29,5%)	nicht invasiv: 5 (4,6%)
4	5	3,8	3,8	-----	-----	-----	-----	5 (3,8%)	invasiv: 44 (40,7%)
NK	25	18,9	-----	0,8	0,8	1,5			

Tab. 12.9 Tumor Charakteristika: Aufschlüsselung nach Tumor Stadien

Stadium	N	%	Untersuchungsklassen (%)				Ausdehnung (%)	
			1	2	3	4		
0	43	32,6	24,2	4,5	3,8	-----	endosellär	43 (32,6%)
A	12	9,1	6,1	1,5	1,5	-----	Suprasellär	19 (14,4%)
B	6	4,5	3,8	-----	0,8	-----		
C	1	0,8	-----	-----	0,8	-----		
D	2	1,5	1,5	-----	-----	-----	parasellär	11 (8,3%)
E	9	6,8	6,8	-----	-----	-----		
A/E	2	1,5	1,5	-----	-----	-----	supra- & parasellär	18 (13,6%)
B/E	14	10,6	9,8	0,8	-----	-----		
C/E	1	0,8	0,8	-----	-----	-----		
D/E	1	0,8	0,8	-----	-----	-----		
NK	41	31,1	-----	1,5	4,5	9,1	NK	41 (31,1%)
Gesamt	132	100						132 (100,0%)

Untersuchungsklassen: 1; MRT mit Kontrastmittel (KM), CCT und Luft-Encephalographie (LEG), 2; CCT mit KM, konventionelle Tomographie und LEG, 3; LEG, Carotis Angiographie, konventionelle Tomographie, 4 Röntgen Sella in 2 Ebenen, NK; Nicht klassifizierbar.

Kapitel kumulative Therapie:

Tab. 12.10 Anzahl der Patienten pro Therapieschritt und Anzahl der paarweise auswertbaren LHRH-Teste

	Diagnose	Tx 1	Tx 2	Tx 3	Tx 4	Tx 5	letzte U
N	132	115	69	30	13	5	115
vorhandene Daten ¹	98	97	60	24	12	5	109
auswertbare Datenpaare ²		83	49	15	7	1	85

¹ Zahl der durchgeführten Tests. ² Zahl der Tests, die einen paarweisen statistischen Vergleich erlauben.

Tab. 12.11 Verteilung der Daten auf prä- und postmenopausale Frauen und auf Männer

	Diagnose	Prozent ¹	Letzte U	Prozent ¹
N ²	86		109	
Prämenopausale Frauen	21	24	21	19
Postmenopausale Frauen	24	28 (53%) ³	43	40 (67%) ³
Männer	41	48	45	41

¹ Prozentwerte beziehen sich auf die vorliegenden Daten der Patienten mit Therapie (86 von 115, siehe Tab.4.9) ² N, Zahl der vorhandenen Daten für Patienten mit Therapie; ³ Anteil der postmenopausalen Frauen an der Gesamtzahl der Patientinnen

Patienten ohne Therapie

Achtzehn Patienten (13,6%) erhielten keine Therapie. Ihre Charakteristika (Tab.12.12) werden der Vollständigkeit halber aufgeführt. Die Patienten unterschieden sich weder im Alter (MW 53,0 Jahre [Bereich 32-75]), noch in der Höhe der initialen STH Konzentration (Median des MW des Profil: 34,9 µg/L [2-214]) von Patienten mit Therapie. Gründe für die Nicht-Behandlung waren: Ablehnung durch den Patienten (N=7), schwere Begleitkrankheit (N=6, Malignom [3x], Zerebro-Vaskuläre Insuffizienz [2x] Muskeldystrophie [1x]). Aufgrund der kleinen Patientenzahl und unvollständiger Nachbeobachtung können Schlüsse auf den Spontanverlauf der Akromegalie nicht gezogen werden.

Tab. 12.12 Charakteristika der Patienten ohne Therapie

Pat Nr.	Alter (Jahre)	G ¹	Diagnose	Tumor		STH (µg/L)	Therapie- vorschlag	Ablehnungs- grund
				Grade	Stage			
85	53	M	1966	3	-----	36,3	Rd	AB
107	62	W	1970	2	0	33,5	Tk	AB
106	62	W	1970	2	-----	19,7	Tk	AB*
93	46	W	1970	2	-----	54,5	Keine	GrKH
64	53	W	1973	-----	-----	3,5	Keine	GrKH
83	58	W	1973	3	-----	52,2	Ts	WW
103	54	M	1973	-----	-----	11,6	-----	KW
86	40	W	1975	2	-----	213,9	Keine	GrKH
89	50	W	1975	-----	-----	140,7	-----	AB
90	74	M	1976	-----	-----	44,5	-----	AB
65	69	W	1978	-----	-----	4,7	Keine	GrKH
113	44	W	1981	-----	-----	54,2	Ts	KW
109	75	W	1984	-----	-----	1,9	-----	AB
116	62	M	1990	3	A/E	43,3	Keine	GrKH
87	32	M	1990	3	B/E	50,0	Oc&Ts	AB
32	46	M	1990	2	0	7,8	Oc&Ts	WW
84	32	M	1992	3	A	6,2	Keine	GrKH
51	53	M	1992	2	B/E	17,6	Oc&Ts	AB
Mittelwert	53,6	Bereich (32-75 J)			Median	34,9	Bereich (1,9-214)	
Frauen	58,4	Bereich (40-75 J)						
Männer	47,6	Bereich (32-74 J)						

¹ Geschlecht * Diagnose 1961 nur klinisch gestellt. Damals kein Therapie-Vorschlag. Wiedervorstellung 1970, Therapie abgelehnt. STH: MW Profil; Therapie-vorschlag: Rad: Strahlentherapie, tk: transkranielle Operation, Oc&Ts: präoperative Octreotide Therapie und transsphenoidale Operation, ts: transsphenoidale Operation. Ablehnungsgrund: AB, vom Patienten abgelehnt, KWV, keine Wiedervorstellung, GrKH, schwere Grundkrankheit: ¹⁺² Karzinom, ³ spinale Muskeldystrophie, ⁴ Zerebrale Ischämie mit Hemiparese, ⁵ Malignes Non-Hodgkin Lymphom, ⁶ Zerebrales Multiinfarkt Syndrom, WoW, Wohnortwechsel

13-Glossar

µg	Mikrogramm
11-Desoxy-C	11-Desoxy Cortisol
¹²³ Au	¹²³ Aureum (Gold)
⁹⁰ Y	⁹⁰ Yttrium
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGW	Ausgangswert
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
Basal	Ausgangswert (Nullwert) eines Testes, meist identisch mit 08.00 Uhr Wert
Bereich	Minimum-Maximum
Bestrahlung, konventionell	externe Bestrahlung in Mehrfelder-, Pendel- oder Rotationstechnik
CCT	Cranielle Computer Tomographie
CI	95% Konfidenz Intervall
d	die (pro Tag in Dosisangaben)
DA	Dopamin Agonisten
DM	Diabetes mellitus
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
Gamma-Knife Therapie	einzeitige externe Bestrahlung als sogenannte "Radio-surgery"
GK	Gamma-Knife
Gy	Gray
HVL	Hypophysenvorderlappen
HVL-IS	Hypophysenvorderlappen Insuffizienz
Hypoglykämie	Glukose Konzentration < 2,2 mMol/L
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
J	Jahr
Klinikum Westend	Universitätsklinikum Westend
Latenz	Zeit zwischen ersten Symptomen der Erkrankung und Diagnose der Akromegalie
Letzte U, LU	letzte Untersuchung
LH	Luteotropes Hormon
m	männlich
Med	Median
mg	Milligramm
mMol	Millimol
Mo	Monat
MRT	Magnetresonanz Tomographie

MW	Mittelwert
N	Anzahl
Nadir	minimale Konzentration eines Hormons in einer endokrinologischen Funktionsuntersuchung
nMol	Nanomol
ns	nicht signifikant
Oct	Octreotide
Odds ratio	geschätztes relatives Risiko
oGTT	orale Glukose Belastung
Op	Operation
p.o.	per os
Path. GT	pathologische Glukose Toleranz
Peak	maximale Konzentration eines Hormons in einer endokrinologischen Funktionsuntersuchung
post-op.	postoperativ
post-rad.	nach Radiatio
präop Oct-Tx	präoperative Therapie mit Octreotide
prä-op.	Präoperativ
PRL	Prolaktin
R	Regressions Koeffizient nach Spearman
Rad	Radiatio
s.c.	subcutan
Seed	radioaktives Metallteilchen zur Implantation in den Hypophysentumor.
SS	Somatostatin
STH	Wachstumshormon
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
Teilremission	STH Mittelwert des Profils <2,5 µg/L
tf	transfrontal
tk	transkraniell
TmVol	Tumervolumen
TRH	TSH Releasing Hormon
ts	transsphenoidal
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
UKBF	Universitätsklinikum Benjamin Franklin, bis 1995 Universitätsklinikum Steglitz
vs	versus
w	weiblich
Wo	Woche

14-Literatur

1. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol* 1980;12:71-79.
2. Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987;26:481-512.
3. Bengtsson B-Å, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 1988;223:327-335.
4. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, Hadden DR. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J* 1990;59:55-62.
5. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: An epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993;16:181-187.
6. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993;86:293-299.
7. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994;41:95-102.
8. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. Does treatment of acromegaly affect life expectancy? *Metabolism* 1995;44(Suppl1):1-5.
9. Quabbe H-J, Plöckinger U. Acromegaly: Clinical findings and endocrinology. In: Landolt AM, Vance ML, Reilly PL (eds.). *Pituitary Adenomas: Biology, Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone, New York 1996;85-100.
10. Thorner MO, Frohman LA, Leong DA, Thominet J, Downs T, Hellmann P, Chitwood J, Vaughan JM, Vale W, Besser M, Lytras N, Edwards CRW, Schaaf M, Gelato M, Krieger DT, Marcovitz S, Ituarte E, Boyd AE, Malarkey WB, Blackard WG, Prioleau G, Melmed S, Charest NJ. Extrahypothalamic growth-hormone-releasing factor (GRF) secretion is a rare cause of acromegaly: Plasma GRH levels in 177 acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:846-849.
11. Werder K von, Losa M, Müller OA, Schweiberer L, Fahlbusch R, Pozo E del. Treatment of metastasising GRF-producing tumour with a long-acting somatostatin analogue. *Lancet*;1984;II:282-283.
12. Barkan AL, Shenker Y, Grekin RJ, Vale WW, Lloyd RV, Beals TF. Acromegaly due to ectopic growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH) production: Dynamic studies of GH and ectopic GHRH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1057-1064.
13. Losa M, Wolfram G, Mojto J, Schopohl J, Spiess Y, Huber R, Müller OA, Werder K von. Presence of growth hormone-releasing hormone-like immunoreactivity in human tumors: Characterization of immunological and biological properties. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:62-68.
14. Asa SL, Kovacs K. Pituitary pathology in acromegaly. In: Melmed S (ed.). *Acromegaly. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. WB Saunders, Philadelphia 1992;21:553-574.
15. Saeger W, Puchner MJA, Lüdecke DK. Combined sellar gangliocytoma and pituitary adenoma in acromegaly or Cushing's disease. *Virchows Arch* 1994;425:93-99.
16. Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, Smyth HS. Pituitary adenoma with neuronal choristoma (PANCH): composite lesion or lineage infidelity? *Ultrastructural Pathology* 1994;18:565-574.
17. Puchner MJA, Lüdecke DK, Saeger W, Riedel M, Asa SL. Gangliocytomas of the sellar region - a review. *Exp Clin Endocrinol* 1995;103:129-149.
18. Losa M, Werder K von. Pathophysiology and clinical aspects of the ectopic GH-releasing hormone syndrome. *Clin Endocrinol* 1997;47:123-135.
19. Brandi ML, Marx SJ, Aurbach GD, Fitzpatrick LA. Familial multiple endocrine neoplasia type I: A new look at pathophysiology. *Endocrine Rev* 1987;8:391-405.
20. Pun KK, Chan G, Kung A, Lam K, Chan FL, Wang C. McCune-Albright syndrome with acromegaly. *Horm Metabol Res* 1989;21:527-528.
21. Chanson P, Dib A, Visot A, Derome PJ. McCune-Albright syndrome and acromegaly: Clinical studies and responses to treatment in five cases. *Eur J Endocrinol* 1994;131:229-234.
22. Klein I. Acromegaly and cancer. *Ann Intern Med* 1984;101:706-707.
23. Ituarte EA, Petrini J, Hershman JM. Acromegaly and colon cancer. *Ann Intern Med* 1984;101:627-628.
24. Ezzat S, Melmed S. Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin*

- Endocrinol Metab 1991;72:245-249.
25. Ladas SD, Thalassinou NC, Ioannides G, Raptis SA. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours? Clin Endocrinol 1994;41:597-601.
 26. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, Duysburgh I, Stevenaert A, Tabarin A, Delwaide J, Schaison G, Belaiche J, Beckers A. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: A colonoscopic and pathological study in 103 patients. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3223-3226.
 27. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, Obradovic S, Zoric S, Simic M, Gligorovic M, Penezic Z, Vuljovic S, Marinkovic J and Pituitary Study Group. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. In: Werder K von, Fahlbusch R. (eds.). Pituitary adenomas: From basic research to diagnosis and therapy. Elsevier, Amsterdam 1996;61-67.
 28. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. In: Melmed S (ed.). Acromegaly. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. WB Saunders, Philadelphia 1992;21:597-614.
 29. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. Medicine 1994;73:233-240.
 30. Nyquist P, Laws ER Jr, Elliott E. Novel features of tumors that secrete both growth hormone and prolactin in acromegaly. Neurosurgery 1994;35:179-182.
 31. Asa LA. The pathology of pituitary tumors. In: Molitch EM (ed.). Advances in pituitary tumor therapy. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. WB Saunders, Philadelphia 1999;28:13-44.
 32. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Werder K von, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:526-529.
 33. Levitt NS, Ratanjee BD, Abrahamson MJ. Do „so-called“ normal growth hormone concentrations (2-5 µg/l) indicate cure in acromegaly? Horm Metab Res 1995;27:185-188.
 34. Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M. Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3395-402.
 35. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. In: Melmed S (ed.). Acromegaly. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. WB Saunders, Philadelphia 1992;21:669-692.
 36. Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation therapy of acromegaly. In: Melmed S (ed.). Acromegaly. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. WB Saunders, Philadelphia 1992;21:693-712.
 37. Engenhart-Cabillic R, Kocher M, Müller R-P, Voges J, Sturm V, Jockenhövel F, Fahlbusch R, Mokry M, Quabbe H-J. Leitlinien zur Strahlentherapie von Hypophysenadenomen. Dtsch med Wschr 1999;124:1148-1152.
 38. Thorén M, Råhn T, Guo WY, Werner S. Stereotactic radiosurgery with the Cobalt-60 gamma unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. Neurosurgery 1991;29:663-668.
 39. Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA. The effects of gamma knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies. Stereotact Funct Neurosurg 1993;61(Suppl1):30-37.
 40. Liuzzi A, Chiodini PG, Botalla L, Cremascoli G, Silvestrini F. Inhibitory effect of L-Dopa on GH release in acromegalic patients. J Clin Endocrinol Metab 1972;35:941-943.
 41. Chiodini PG, Liuzzi A, Botalla L, Cremascoli G, Silvestrini F. Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1974;38:200-206.
 42. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. In: Melmed S (ed.). Acromegaly. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. WB Saunders, Philadelphia 1992;21:713-735.
 43. Chiodini PG, Attanasio R, Cozzi R, Dallabonzana D, Oppizzi G, Orlandi P, Strada S, Liuzzi A. CV 205-502 in acromegaly. Acta Endocrinol 1993;128:389-393.
 44. Lombardi G, Colao A, Ferone D, Sarnacchiaro F, Marzullo P, Sarno AD, Rossi E, Merola B. CV 205-502 treatment in therapy-resistant acromegalic patients. Eur J Endocrinol 1995;132:559-564.
 45. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless J. SMS 201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. Life Sci 1982;31:1133-1140.
 46. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, Molitch ME, Boyd AE,

- Sheeler L, Cook DM, Malarkey WB, Jackson I, Vance ML, Thorner MO, Barkan A, Frohman LA, Melmed S. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med* 1992;117:711-718.
47. Lamberts SWJ, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin analogs in the treatment of acromegaly. In: Melmed S (ed) *Acromegaly. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. WB Saunders, Philadelphia 1992;21:737-752.
 48. Fløgstad AK, Halse J, Haldorsen T, Lancranjan I, Marbach P, Bruns Ch, Jervell J. Sandostatin LAR in acromegalic patients: A dose-range study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3601-3607.
 49. Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, Hatfield MK, Gebarski SS, Kelch RP, Beitins IZ. Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201-995: Shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1040-1048.
 50. Stevenaert A, Harris AG, Kovacs K, Beckers A. Presurgical octreotide treatment in acromegaly. *Metabolism* 1992;41(Suppl2):51-58.
 51. Lucas-Morante T, García-Uría J, Estrada J, Saucedo G, Cabello A, Alcañiz J, Barceló B. Treatment of invasive growth hormone pituitary adenomas with long-acting somatostatin analog SMS 201-995 before transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1994;81:10-14.
 52. Plöckinger U, Reichel M, Fett U, Saeger W, Quabbe H-J. Preoperative octreotide treatment of growth hormone-secreting and clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: Effect on tumor volume and lack of correlation with immunohistochemistry and somatostatin receptor scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1416-1423.
 53. Cunningham BC, Utsch M, de Vos AM, Mulkerrin MG, Clauser KR, Wells JA. Dimerization of the extracellular domain of the human growth hormone receptor by a single hormone molecule *Science* 1991;254:821-825.
 54. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, Lely AJ van der, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend K, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *New Engl J Med* 2000;342:1171-1177.
 55. Thorner MO, Strasburger CJ, Wu Z, Straume M, Bidlingmaier M, Pezzoli SS, Zib K, Scarlett JC, Bennet WF. Growth hormone (GH) receptor blockade with a PEG-modified GH (B2036-PEG) lowers serum insulin-like growth factor-I but does not acutely stimulate serum GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2098-2103.
 56. Hattori N, Shimatsu A, Kato Y, Koshiyama H, Ishikawa Y, Assadian H, et al. Growth hormone responses to oral glucose loading measured by highly sensitive enzyme immunoassay in normal subjects and patients with glucose intolerance and acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:771-776.
 57. Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery. *J Neurosurg* 1984;61:814-833.
 58. Lundin P, Pedersen F. Volume of pituitary macroadenomas: Assessment by MRI *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:519-528.
 59. Fajans SS. Diabetes mellitus: Definition, classification, tests. In: DeGroot LJ (ed.). *Endocrinology*, 3rd edition. WB Saunders, Philadelphia 1995: 1412.
 60. WHO Expert Committee on Diabetes mellitus. Technical Report Series 646;Second report. Technical Report Series, World Health Organization, Geneva 1980;8-14.
 61. Quabbe H-J. Treatment of acromegaly by trans-sphenoidal operation, 90-Yttrium implantation and bromocriptine: Results in 230 patients. *Clin Endocrinol* 1982;16:107-119.
 62. Chang-DeMoranville BM, Jackson IMD. Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. In: Melmed S (ed) *Acromegaly. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. WB Saunders, Philadelphia 1992;21:649-668.
 63. Masago A, Ueda Y, Kanai H, Nagai H, Umemura S. Pituitary apoplexy after pituitary function test: A report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol* 1995;43:158-165.
 64. Statistisches Landesamt Berlin Statistisches Jahrbuch 1992 Statistisches Landesamt Berlin, Kulturbuch Verlag, Berlin 1992;54-55.
 65. Plöckinger U, Holst JJ, Messerschmidt D, Hopfenmüller W, Quabbe H-J. Octreotide suppresses the incretin glucagon-like peptide (7-36) amide in patients with acromegaly or clinically nonfunctioning pituitary tumors and in healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 1999;140:538-544.
 66. Tindall GT, Oyesiku NM, Watts NB, Clark RV, Christy JH, Adams DA. Transsphenoidal adenomectomy for growth hormone-secreting pituitary adenomas in acromegaly: Outcome analysis and determinants of failure. *J Neurosurg* 1993;78:205-215.
 67. Davis DH, Laws ER, Ilstrup DM, Speed JK, Caruso M, Shaw EG, Abboud CF, Scheithauer BW,

- Root LM, Schleck C. Results of surgical treatment for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1993;79:70-75.
68. Osman IA, James RA, Chatterjee S, Mathias D, Kendall-Taylor P. Factors determining the long-term outcome of surgery for acromegaly. *Q J Med* 1994;87:617-623.
 69. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, Grossman AB, Besser GM, Wass JAH. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol* 1996;45:407-413.
 70. Swearingen B, Barker FG II, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PMCL, Zervas NT. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-3426.
 71. Lembcke B, Creutzfeld W, Schleser S, Ebert R, Shaw C, Koop I. Effect of the somatostatin analogue sandostatin (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic and biliary function and hormone release in normal men. *Digestion* 1987;36:108-124.
 72. Plöckinger U, Dienemann D, Quabbe H-J. Gastrointestinal side-effects of octreotide during long term treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1658-1662.
 73. Plöckinger U, Liehr R-M, Quabbe H-J. Octreotide long-term treatment of acromegaly: Effect of drug withdrawal on serum growth hormone/insulin-like growth factor -I concentrations and on serum gastrin/24-hour intragastric pH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:157-62.
 74. Quabbe H-J, Schilling E, Helge H. Pattern of growth hormone secretion during a 24-h fast in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1966 26:1173-1177.
 75. Iranmanesh A, Grisso B, Veldhuis JD. Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatotropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:526-535.
 76. Chapman IM, Hartman ML, Straume M, Johnson ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1312-1319.
 77. Edal AL, Skjodt K, Nepper-rasmussen HJ. SIPAP - A new MR classification for pituitary adenomas. Suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior and posterior. *Acta Radiol* 1997;38:30-36.
 78. Klijn JGM, Lamberts SWJ, de Jong FH, Dongen KJ van, Birkenhäger JC. Interrelationship between tumour size, age, plasma growth hormone and incidence of extrasellar extension in acromegalic patients. *Acta Endocrinol* 1980;95:289-297.
 79. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3411-3418.
 80. Laws ER Jr, Thapar K. Pituitary surgery. In: Molitch ME (ed.). *Advances in the management of pituitary tumors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, WB Saunders, Philadelphia 1999;28:119-132.
 81. Davidson MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *End Rev* 1987;8:115-131.
 82. Giovannelli M, Losa M, Mortini P. Acromegaly: A surgical result and prognosis. In: Landolt AM, Vance M-L, Reilly P (eds.). *Pituitary Adenomas: Biology, Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1996;333-351.
 83. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Quart J Med, New Series* 1970;39:1-16.
 84. Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 1988;68:854-867.
 85. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 1998 89:353-358.
 86. Jenkins D, O'Brien I, Johnson A, Shakespear R, Sheppard MC, Stewart PM. The Birmingham pituitary database: Auditing the outcome of the treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol* 1995;43:517-522.
 87. Guiot G, Bouche J, Oproiu A, Hertzog E, Ennuyer A, Anquez L, Trigo J-C. Les indications de l'abord trans-spénoïdal des adénomes hypophysaires. *Presse medicale* 1967;75:1563-1567.
 88. Hardy J. Transsphenoidal hypophysectomy. *J Neurosurg* 1971;34:582-594.
 89. Valdemarsson S, Bramnert M, Cronquist S, Elner Å, Eneroth CM, Hedner P, Lindvall-Axelsson M, Nordström CH, Strömblad LG. Early postoperative basal serum GH level and the GH response to TRH in relation to the long-term outcome of surgical treatment for acromegaly: A

- report in 39 cases. *J Int Med* 1991;230:49-54.
90. Lissett CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JRE, Shalet SM. The outcome of surgery for acromegaly: The need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clin Endocrinol* 1998;49: 653-657.
 91. Abe T, Lüdecke DK. Recent primary transnasal surgical outcomes associated with intraoperative growth hormone measurement in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1999;50:27-35.
 92. Giannella-Neto D, Wajchenberg BL, Mendonça BB, Almeida SF, Macchione M, Spencer EM. Criteria for cure of acromegaly: Comparison between basal growth hormone and somatomedin C plasma concentrations in active and non-active acromegaly. *J Endocrinol Invest* 1988;11:57-60.
 93. Rieu M, Girard F, Bricaire H, Binoux M. The importance of insulin-like growth factor (somatomedin) measurements in the diagnosis and surveillance of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:147-153.
 94. Ho KKY, Weissberger AW. Characterization of 24-hour growth hormone secretion in acromegaly: Implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol* 1994;41:75-83.
 95. Buchfelder M, Brockmeier S, Fahlbusch R, Honegger J, Pichl J, Manzl M. Recurrence following transsphenoidal surgery for acromegaly. *Horm Res* 1991;35:113-118.
 96. Ahmed S, Elsheim M, Stratton IM, Page RCL, Adams CBT, Wass JAH. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol* 1999;50:561-567.
 97. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730-2734.
 98. Greenman Y, Tordjman K, Kisch E, Razon N, Ouaknine G, Stern N. Relative sparing of anterior pituitary function in patients with growth hormone -secreting macroadenomas: Comparison with nonfunctioning macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1577-1583.
 99. Yamada S, Aiba T, Takada K, Ozawa Y, Shimizu T, Sawano S, Shishiba Y, Sano T. Retrospective analysis of long-term surgical results in acromegaly: Preoperative and postoperative factors predicting outcome. *Clin Endocrinol* 1996;45:291-298.
 100. Spinas GA, Zapf J, Landolt AM, Stuckmann G, Froesch ER. Pre-operative treatment of 5 acromegalics with a somatostatin analogue: Endocrine and clinical observations. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 1987;114:249-256.
 101. Ducasse MCR, Tauber JP, Tourre A, Bonafe A, Babin Th, Tauber MT, Harris AG, Bayard F. Shrinkage of a growth hormone-producing pituitary tumor by continuous subcutaneous infusion of the somatostatin analog SMS 201-995. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1042-1046.
 102. Pelicci G, Pagliacci MC, Lanfrancione L, Pelicci PG, Grignani F, Nicoletti I. Inhibitory effect of the somatostatin analog octreotide on rat pituitary tumor cell (GH₃) proliferation *in vitro*. *J Endocrinol Invest* 1990;13:657-662.
 103. Srikant CB. Cell cycle dependent induction of apoptosis by somatostatin analog SMS 201-995 in AtT-20 mouse pituitary cells. *Biochem Biophys Res Com* 1995;209:400-406.
 104. Anderson JV, Catnach S, Lowe DG, Fairclough PD, Besser GM, Wass JAH. Prevalence of gastritis in patients with acromegaly: Untreated and during treatment with octreotide. *Clin Endocrinol* 1992;37:227-232.
 105. Rhodes M, James RA, Bird M, Clayton B, Kendall-Taylor P, Lennard TWJ. Gallbladder function in acromegalic patients taking long-term octreotide: Evidence of rebound hypermotility on cessation of treatment. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:115-118.
 106. Plöckinger U, Perez-Canto A, Emde C, Liehr R-M, Hopfenmüller W, Quabbe H-J. Effect of the somatostatin analog octreotide on gastric mucosal function and histology during 3 months of preoperative treatment in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1998;139:387-394.
 107. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, Basso de Caro ML del, Marzullo P, Monticelli A, Alfieri A, Merola B, Cali A, Divitiis E de, Lombardi G. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3308-3314.
 108. Biermasz NR, Dulken H van, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3551-3555.
 109. Carvahlo D, Barbosa A, Freitas P, Machado-Carvahlo A, Baldaque-Faria A, Cruz J, Pina R, Cruz C, Medina J. Preoperative octreotide treatment of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 1996;19(Suppl 5):12.
 110. Reubi JC, Landolt AM. The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate

- with adenoma somatostatin receptor status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:844-850.
111. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Marzullo P, Cerbone G, Sarno A di, Longobardi S, Merola B, Salvatore M, Lombardi G. Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2356-2362.
 112. Plöckinger U, Bäder M, Hopfenmüller W, Saeger W, Quabbe H-J. Results of somatostatin receptor scintigraphy do not predict pituitary tumor volume- and hormone response to octreotide therapy and do not correlate with tumor histology. *Eur J Endocrinol* 1997;136:369-376.
 113. Chanson P. Predicting the effects of long-term medical treatment in acromegaly. At what cost? For what benefits? *Eur J Endocrinol* 1997;136:359-361.
 114. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Levy R, Stewart WN, Klibanski A, Molitch ME, Gagel RF, Boyd AE, Sheeler L, Cook D, Malarkey WB, Jackson IMD, Vance ML, Thorner MO, Ho PJ, Jaffe CA, Frohman LA, Kleinberg DL. Safety and efficacy of long term octreotide therapy of acromegaly: Results of a multicenter trial in 103 patients - A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2768-2775.
 115. Vance ML, Harris AG. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. *Arch Int Med* 1991;151:1573-1578
 116. Arosio M, Macchelli S, Rossi CM, Casati G, Biella O, Faglia G, and the Italian Multicenter Octreotide Study Group. Effects of treatment with octreotide in acromegalic patients - a multicenter Italian study. *Eur J Endocrinol* 1995;133:430-439.
 117. Ho KY, Weissberger AJ, Marbach P, Lazarus L. Therapeutic efficacy of the somatostatin analog SMS 201-995 (Octreotide) in acromegaly. *Ann Int Med* 1990;112:173-181.
 118. Brett M, Barker DJ. The world distribution of gallstones. *Int J Epidemiol* 1976;5:335-41.
 119. Hussaini SH, Pereira SP, Murphy GM, Kennedy C, Wass JAH, Besser GM, Dowling RH. Composition of gall bladder stones associated with octreotide: Response to oral ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995;36:126-132.
 120. James RA, Rhodes M, Rose P, Kendall-Taylor P. Biliary colic on abrupt withdrawal of octreotide. *Lancet* 1991;II 338:1527.
 121. Montini M, Gianola D, Pagani MD, Pedroncelli A, Caldara R, Gherardi F, Bonelli M, Lancranjan I, Pagani G. Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies. *Clin Endocrinol* 1994;40:401-406.
 122. Ho KKY, Jenkins AB, Furler SM, Borkmann M, Chisholm DJ. Impact of octreotide, a long-acting somatostatin analogue, on glucose tolerance and insulin sensitivity in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1992;36:271-279.
 123. Koop BL, Harris AG, Ezzat S. Effect of octreotide on glucose tolerance in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1994;130:581-586 .
 124. Quabbe H-J, Plöckinger U. Dose-response study and long term effect of the somatostatin analog octreotide in patients with therapy-resistant acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:873-881.
 125. Oppizzi G, Liuzzi A, Chiodoni P, Dallabonzana D, Spelta B, Silvestrini F, Borghi G, Tonon C. Dopaminergic treatment of acromegaly: Different effects on hormone secretion and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:988-992.
 126. Plöckinger U, Quabbe H-J. Evaluation of a repeatable depot-bromocriptine preparation (Parlodel LAR[®]) for the treatment of acromegaly *J Endocrinol Invest* 1991;14:943-948.
 127. Jaspers C, Haase R, Pfingsten H, Benker G, Reinwein D. Long-term treatment of acromegalic patients with repeatable parenteral depot-bromocriptine. *Clin Invest* 1993;71:547-551.
 128. Tsagarakis S, Tsiganou E, Tzavara I, Nikolou H, Thalassinou N. Effectiveness of a long-acting injectable form of bromocriptine in patients with prolactin and growth hormone secreting macroadenomas. *Clin Endocrinol* 1995;42:593-599.
 129. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van AK, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of acromegaly: A study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374-378.
 130. Jadresic A, Jimenez LE, Joplin GF. Long-term effect of ⁹⁰Y pituitary implantation in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;115:301-306.
 131. Thalassinou NC, Tsagarakis S, Ionnides G, Tzavara I, Papavasiliou C. Megavoltage pituitary irradiation lowers but seldom leads to safe GH levels in acromegaly: A long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol* 1998;138:160-163.
 132. Littlely MD, Shalet SM, Swindell R, Beardwell CG, Sutton ML. Low-dose pituitary irradiation for acromegaly. *Clin Endocrinol* 1990;32:261-270.
 133. Jackson IMD, Noreén G. Role of gamma-knife therapy in the management of pituitary tumors. In:

- Molitch ME (ed.). Advances in the management of pituitary tumors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. WB Saunders Philadelphia 1999;28:133-142.
134. Eastman RC, Gordon P, Roth J. Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:931-940.
 135. Kjellberg RN, Kliman B. Treatment of acromegaly by proton hypophysectomy. In: Marley TP (ed.). Current controversies in neurosurgery. WB Saunders, Philadelphia 1976;392-405.
 136. Macleod AF, Clarke DG, Pambakian H, Lowy C, Sonksen PH, Collins CD. Treatment of acromegaly by external irradiation *Clin Endocrinol* 1989;30:303-314.
 137. Morange-Ramos I, Régis J, Dufour H, Andrieu JM, Grisolo F, Jaquet P, Peragut JC. Gamma-knife surgery for secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:437-443.
 138. Ciaccarelli E, Corsello SM, Plowman PN, Jones AE, Touzel R, Rees LH, Besser GM, Wass JAH. Long-term effects of radiotherapy for acromegaly on circulating prolactin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121:827-832.
 139. Voges J, Sturm V, Deuss U, Traud C, Treuer H, Schlegel W, Winkelmann W, Müller RP. LINAC-radiosurgery (LINAC-RS) in pituitary adenomas: Preliminary results. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;65:41-43.
 140. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, Wellis G. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 1998;88:1002-1008.
 141. Plowman PN. Pituitary adenoma radiotherapy - when, who, and how? *Clin Endocrinol* 1999;51:265-271.
 142. Gramegna A. Un cas d'acromégalie traité par la radiothérapie. *Revue neurologique* 1909;17:15-17.
 143. Béclère Dr. Die Röntgenbehandlung der Hypophyngeschwülste, des Gigantismus und der Akromegalie. *Strahlentherapie* 1913;3:508-519.
 144. Quick D. Radium and X-ray in tumors of the hypophysis. *Arch Ophthalmol* 1920;49:256-267.
 145. Forrest APM, Brown DAP. Pituitary-radon implant for breast cancer *Lancet* 1955;1:1054-1055.
 146. Molinatti GM, Camanni F, Massara F, Olivetti M, Pizzini A, Giuliani G. Implantation of Yttrium 90 in the sella turcica in sixteen cases of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1962;22:599-611.
 147. Forrest APM, Greenwood FC, Stewart HJ, Thomas JP, Wood RG, Thomas WRG, Bligh AS, Mitchell GM. Pituitary implantation for pituitary tumours. *Proc Royal Soc Med* 1965;58:475-480.
 148. Hartog M, Doyle F, Fraser R, Joplin GF. Partial pituitary ablation with implants of gold-198 and yttrium-90 for acromegaly. *Br Med J* 1965;2:396-398.
 149. Cassar J, Doyle FH, Banks LM, Jadresic A, Mashiter K, Joplin GF. Interstitial pituitary irradiation with ⁹⁰Y for the treatment of acromegaly. A reappraisal. *Acta Endocrinol* 1981;96:295-300.
 150. Kaufman B, Pearson OH, Shealy CN, Chernak ES, Samaan N, Storaasli JP. Transnasal-transsphenoidal Yttrium-90 pituitary implantation in the therapy of acromegaly. *Radiology* 1966;86:915-920.
 151. Kjellberg RN, Shintani A, Frantz AG, Kliman B. Proton-beam therapy in acromegaly. *New Engl J Med* 1968;278:689-695.
 152. Dawson DM, Dingman JF. Hazards of proton-beam pituitary irradiation. *New Engl J Med* 1970;282:1434.
 153. Braunstein GD, Loriaux DL. Proton-beam therapy. *New Engl J Med* 1971;284:332-333.

Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die stetige Kooperation vieler Mitarbeiter der Abteilung für Innere Medizin m. S. Endokrinologie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin. Bedanken möchte ich mich bei Frau M. Rösick, die über viele Jahre hinweg mit großer Expertise die Radioimmunoassays durchführte, bei Frau M. Mahlke, die bis 1995 zuverlässig die endokrinologische Funktionsdiagnostik durchführte und bei Frau I. Klasen, die diese Aufgabe seit 1995 übernommen hat und dabei zu einer wichtigen "Anlaufstelle" der Endokrinologie geworden ist. Dank auch an Frau Witte aus dem Schreibbüro, die zuverlässig und freundlich zugearbeitet hat.

Für die stets freundliche Zusammenarbeit sei Prof. Dr. W. Oelkers, Prof. Dr. H. Schleusener und den Kollegen der Abteilung gedankt.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bedanken für die langjährige und vertrauensvolle Zusammenarbeit mit den Kliniken für Neurochirurgie: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Brock, Prof. Dr. R. Fahlbusch (Erlangen), Dr. D. Lüdecke (Hamburg), und Prof. Dr. J. Zierski, der Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin: Prof. Dr. K-J. Wolf, Prof. Dr. K. Koppenhagen, Dr. M. Bäder, der Medizinischen Klinik m. S. Gastroenterologie: Prof. Dr. E-O. Riecken, Prof. Dr. C. Emde und dem Institut für Neuropathologie: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro und vor allem auch Prof. Dr. W. Saeger (Abteilung für Pathologie, Hamburg). Ihnen sei stellvertretend auch gedankt für Ihre Mitarbeiter, die die alltägliche Kooperation freundlich und hilfsbereit ermöglichten. Erwähnen möchte ich auch die Vielzahl der niedergelassenen Kollegen, die über viele Jahre hinweg ihre Patienten überwiesen haben. Für Ihr Vertrauen sei an dieser Stelle ausdrücklich gedankt.

Die engagierte Mitarbeit einer Vielzahl an studentischen Hilfskräften und Doktoranden sei dankend erwähnt. Stellvertretend für Viele seien hier besonders Frau R. Bauer, Frau S. Förster und Herr T. Wolkenhaar, genannt. Ihr Interesse, ihre Neugierde und ihr exaktes und problembewußtes Arbeiten gaben immer auch Anstöße zum Nachdenken.

Dank auch an Prof. Dr. H-J. Quabbe, der mich endokrinologisch denken und wissenschaftlich arbeiten lehrte. Prof. H-J. Quabbe verdanke ich auch die Daten der Patienten, die vor Beginn meiner Tätigkeit am UKBF von ihm betreut wurden.

Bedanken möchte ich mich vor allem bei den Patienten, die ich in all den vielen Jahren betreuen durfte. Sie haben mir die Möglichkeit gegeben, von ihnen und über ihre Krankheit zu lernen. Die langjährige ärztliche Begleitung ihrer Krankheitswege hat mich die wesentliche Bedeutung des Zuhörens gelehrt.

Zuletzt sei darauf hingewiesen, daß diese Arbeit durch das Förderprogramm für weiblichen wissenschaftlichen Nachwuchs unterstützt wurde. Ohne diesen institutionellen Hintergrund wäre diese Habilitationsschrift nicht möglich gewesen.